

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. Dezember 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/106469 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07F 15/00,  
A61K 31/28, A61P 35/00

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): FAUSTUS FORSCHUNGS CIE. TRANSLA-  
TIONAL CANCER RESEARCH GMBH [DE/DE];  
Grimmaische Strasse 2-4, 04109 Leipzig (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/06323

(22) Internationales Anmeldedatum:  
16. Juni 2003 (16.06.2003)

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KEPPLER, Bernhard  
[DE/DE]; Luisenstrasse 35, 68766 Hockenheim (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(74) Anwalt: GRÜNECKER, KINKELDEY, STOCKMAIR  
& SCHWANHÄUSSER; Maximilianstrasse 58, 80538  
München (DE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

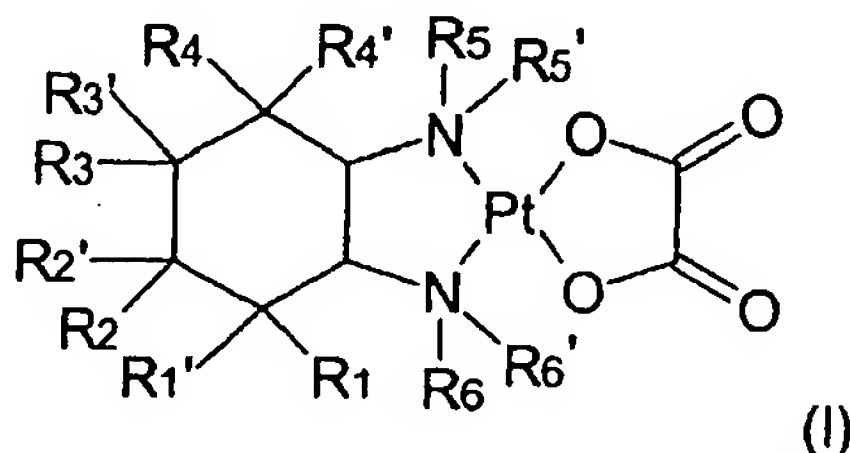
(30) Angaben zur Priorität:  
102 26 592.5 14. Juni 2002 (14.06.2002) DE

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: TUMOUR-INHIBITING PLATINUM (II) OXALATE COMPLEXES

(54) Bezeichnung: TUMORHEMMENDE PLATIN(II)-OXALATO-KOMPLEXE



(57) Abstract: The invention relates to tumour-inhibiting platinum (II) oxalate complexes, the use thereof as a therapeutic agent, in particular as a tumour-inhibiting medicament. Particularly of interest are compounds of general formula (I), where the substituents R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, and R<sup>4'</sup> are independently selected from the group of hydrogen, unsubstituted or substituted alkyl, unsubstituted or substituted alkenyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, unsubstituted or substituted aryl and unsubstituted or substituted

tuted alkylaryl groups, the substituents R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>6'</sup> are independently selected from the group of hydrogen, unsubstituted or substituted alkyl and unsubstituted or substituted alkenyl groups and optionally at least two of the substituents R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, and R<sup>4'</sup> can together form at least one unsubstituted or substituted alkenyl, unsubstituted or substituted alkenylene group or an unsubstituted or substituted aromatic ring and optionally at least one of the carbon atoms of the cyclohexane ring carrying the substituents R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, and R<sup>4'</sup> is replaced by a heteroatom and when the heteroatom is oxygen, the substituents R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, and R<sup>4'</sup> can additionally be hydroxy groups and the pharmaceutically acceptable salts thereof with the condition that at least one substituent R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup> is not hydrogen and the substituents R<sup>1</sup> or R<sup>1'</sup> and R<sup>4</sup> or R<sup>4'</sup> do not form an unsubstituted C<sub>1-2</sub> alkylene group together.

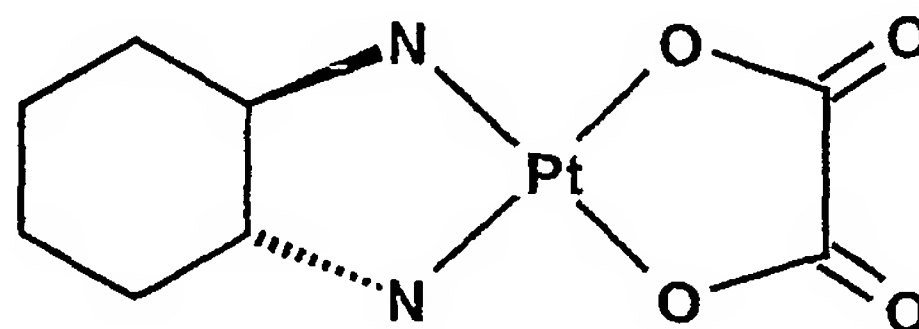
WO 03/106469 A1

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft tumorhemmende Platin(II)-oxalato-Komplexe, deren Verwendung therapeutisches Mittel, insbesondere als tumorhemmendes Arzneimittel. Insbesondere betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei die Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, und R<sup>4'</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, unsubstituierten oder substituierten Alkyl-, unsubstituierten oder substituierten Alkenyl-, unsubstituierten oder substituierten Cycloalkyl-, unsubstituierten oder substituierten Cycloalkenyl-, unsubstituierten oder substituierten Aryl- und unsubstituierten oder substituierten Alkylarylresten, die Substituenten R<sup>5</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, und R<sup>6'</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, unsubstituierten oder substituierten Alkyl-, und unsubstituierten oder substituierten Alkenylresten, und wobei gegebenenfalls jeweils wenigstens zwei der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, und R<sup>4'</sup> miteinander wenigstens einen unsubstituierten oder substituierten Alkyl-, unsubstituierten oder substituierten Alkenylrest oder einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen Ring bilden können, und wobei gegebenenfalls wenigstens eines der die Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, und R<sup>4'</sup> tragenden Kohlenstoffatome des Cyclohexanrings durch ein Heteroatom ersetzt ist, und falls das Heteroatom Sauerstoff ist, die Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, und R<sup>4'</sup> zusätzlich Hydroxyreste sein können, und pharmazeutisch verträglich Salze davon, mit der Massgabe, dass mindestens ein Substituent R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup> ungleich Wasserstoff ist und die Substituenten R<sup>1</sup> oder R<sup>1'</sup> und R<sup>4</sup> oder R<sup>4'</sup> miteinander keinen unsubstituierten C<sub>1-2</sub>-Alkylrest bilden.

### Tumorhemmende Platin(II)-oxalato-Komplexe

Die Erfindung betrifft tumorhemmende Platin(II)-oxalato-Komplexe und deren  
5 Verwendung als therapeutisches Mittel, insbesondere als tumorhemmendes  
Arzneimittel.

Es ist bekannt, dass einige Platin-Komplexe tumorhemmende Wirkungen ha-  
ben. Neben Cisplatin stellen Carboplatin und Oxaliplatin mit der folgenden  
10 Struktur



die beiden wichtigsten bekannten Platinwirkstoffe zur Tumorbekämpfung dar,  
15 wobei in Oxaliplatin die Abgangsgruppe des Komplexes bei seiner Verwendung  
als Antitumormittel Oxalat ist. Insbesondere hat jedoch Cisplatin ernsthafte Ne-  
benwirkungen, wie Nierentoxizität, Myelosuppression und Ototoxizität.

Daher hat besonders Oxaliplatin, mit einem bidentaten *trans-R,R*-1,2-  
20 Diaminocyclohexanliganden und einem ebenso bidentaten Oxalatoliganden mit  
einem von den anderen beiden Platin(II)-Komplexen abweichenden Wirkungs-  
spektrum interessante Eigenschaften als Krebstherapeutikum. Vorteilhaft an der  
Verwendung von Oxaliplatin als Antitumormittel ist besonders dessen geringere  
Toxizität im Vergleich zu Cisplatin. Allerdings hat Oxaliplatin andere uner-  
25 wünschte Nebenwirkungen, wie starke Neuropathien.

Zur Modifikation dieses Grundgerüsts sowie der Komplexeigenschaften wurde  
bisher die Abgangsgruppe des Komplexes variiert. So sind in US 4,168,846 *Cis*-  
Platin(II)-Komplexe mit *trans*-L-1,2-Diaminocyclohexan als Ligand ohne Substi-  
30 tuenten am Cyclohexylring beschrieben, wobei die Komplexe als Abgangsgruppe  
neben Oxalat Malonat und substituierte Derivate der Malonsäure haben.

Die Verwendung von höheren Dicarbonsäuren bzw. Dicarbonsäurederivaten als Liganden in Platin(II)-Komplexen, wie Malonat oder Succinat, ist beispielsweise auch in JP 61037794 beschrieben.

5

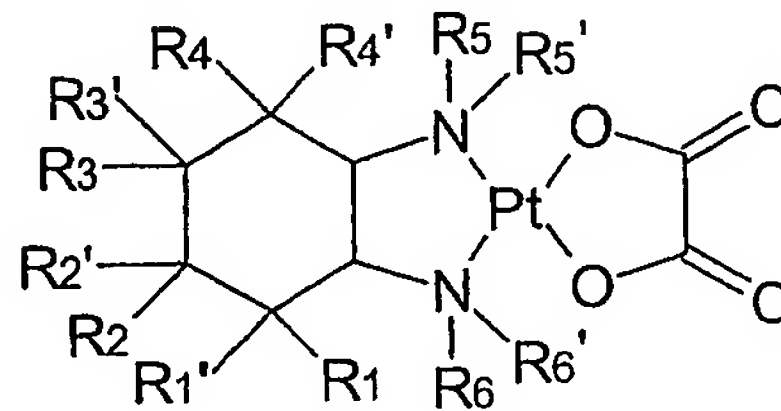
Des weiteren ist eine Reihe von Platin(II)-Komplexen mit monodentaten Anionen, wie Pyrophosphat, in US 4,234,500 beschrieben.

10 Auch sind Platin(II)-Komplexe bekannt, die einen modifizierten Diaminocyclohexanliganden haben. Beispielsweise sind in US 4,359,425 Platin(II)-Komplexe beschrieben, die einen speziellen Diaminocyclohexanliganden haben, der bicyclisch und an den beiden den Aminogruppen benachbarten Kohlenstoffatomen durch eine  $(CH_2)_n$ -Brücke mit  $n = 1$  oder  $2$  verbrückt ist. In US 4,670,458 werden dihydroxylierte Diaminocyclohexanderivate als Diaminocyclohexanliganden  
15 offenbart.

Außerdem sind in US 4,291,027 substituierte Cyclohexanderivate beschrieben, die Pyrophosphat als Abgangsgruppe haben.

20 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, weitere tumorhemmende Platin(II)-oxalato-Komplexe zur Verfügung zu stellen.

Die Lösung der Aufgabe sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



(I)

5

wobei die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, unsubstituierten oder substituierten verzweigten oder unverzweigten Alkyl-, unsubstituierten oder substituierten verzweigten oder unverzweigten Alkenyl-, unsubstituierten oder substituierten Cycloalkyl-, unsubstituierten oder substituierten Cycloalkenyl-, unsubstituierten oder substituierten Aryl- und unsubstituierten oder substituierten Alkylarylresten,

10 die Substituenten  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$ , und  $R^{6'}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, unsubstituierten oder substituierten verzweigten oder unverzweigten Alkyl-, und unsubstituierten oder substituierten verzweigten oder unverzweigten Alkenylresten,

20 wobei gegebenenfalls jeweils wenigstens zwei der Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  miteinander wenigstens einen unsubstituierten oder substituierten Alkyl-, unsubstituierten oder substituierten Alkenylrest oder einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen Ring bilden können, und

25

wobei gegebenenfalls wenigstens eines der die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  tragenden Kohlenstoffatome des Cyclohexanrings durch ein Heteroatom ersetzt ist, und

30

falls das Heteroatom Sauerstoff ist, die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,

$R^3$ ,  $R^4$ , und/oder  $R^{4'}$  zusätzlich Hydroxyreste sein können, und

pharmazeutisch verträglich Salze davon,

5 mit der Maßgabe, dass

mindestens einer der Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , oder  $R^{4'}$  ungleich Wasserstoff ist und die Reste  $R^1$  oder  $R^{1'}$  und  $R^4$  oder  $R^{4'}$  miteinander keinen unsubstituierten  $C_{1-2}$ -Alkylenrest bilden.

10

Die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4'}$ ,  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$ , und/oder  $R^{6'}$  können substituiert sein durch Halogen, insbesondere Cl, F oder Br, Hydroxy, Amino, Nitro, CN,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, insbesondere  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, insbesondere  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylthio,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkyl, insbesondere  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkoxy,  $C_2$ - $C_4$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_4$ -Alkynyl, Aryl, Heteroaryl,  $NR_7R_8$ ,  $COOR_7$ ,  $CONR_7R_8$ ,  $NR_7COR_8$ ,  $NR_7COOR_8$ ,  $S(O)R_7$ ,  $SO_2R_7$ ,  $SO_2NR_7R_8$ ,  $SO_3H$ ,

15

wobei

20

$R^7$  und  $R^8$  unabhängig voneinander H,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten oder einen  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylring oder  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkenylring bilden können.

25

Vorzugsweise sind die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{15}$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_{15}$ -Alkenyl-,  $C_3$ - $C_{15}$ -Cycloalkyl-,  $C_3$ - $C_{15}$ -Cycloalkenyl-,  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl- und  $C_1$ - $C_{15}$ -Alkyl- $C_6$ - $C_{14}$ -Arylresten.

30

Besonders bevorzugt sind die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_{10}$ -Alkenyl-,  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl-,  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkenyl-,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl- und  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl- $C_6$ - $C_{10}$ -Arylresten, insbesondere sind die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl-,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl-,  $C_3$ - $C_6$ -

Cycloalkenyl-, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl- und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylresten.

Insbesondere bevorzugt sind die Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup> ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1-10</sub>-Alkylresten, insbesondere Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, verzweigten Butylresten, n-Pentyl-, verzweigten Pentylresten, n-Hexyl- und verzweigten Hexylresten, C<sub>3-10</sub>-Cycloalkylresten, insbesondere Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl- und Cyclohexylresten, und C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-Arylresten, insbesondere Phenylresten.

- 10 Die beiden am selben Kohlenstoffatom befindlichen Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, oder R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup> können gleich oder verschieden sein.

Vorzugsweise sind ein bis drei, bevorzugt ein oder zwei und insbesondere einer der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, und R<sup>4'</sup> ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus unsubstituierten oder substituierten Alkyl-, unsubstituierten oder substituierten Alkenyl-, unsubstituierten oder substituierten Cycloalkyl-, unsubstituierten oder substituierten Cycloalkenyl-, unsubstituierten oder substituierten Aryl- und unsubstituierten oder substituierten Alkylarylresten und die übrigen Reste sind Wasserstoffatome. Die Reste sind bevorzugt, wie vorstehend beschrieben.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind die Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, und R<sup>4'</sup> gleich Wasserstoff und R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl-, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkenyl- und C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylresten und mit der Maßgabe, dass R<sup>2</sup> und R<sup>2'</sup> nicht gleichzeitig Wasserstoff sind.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen, wobei die Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>, und R<sup>4'</sup> gleich Wasserstoff sind und die Substituenten R<sup>2</sup> oder R<sup>2'</sup> ein C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylrest, insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder t-Butylrest, oder ein C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylrest, insbesondere Phenylrest, sind, wobei gegebenenfalls der jeweils andere Rest R<sup>2</sup> oder R<sup>2'</sup> Wasserstoff ist.

Ebenso ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen, wobei die Substituenten



$R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  gleich Wasserstoff sind und  $R^2$  oder  $R^{2'}$  ein  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest, insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder t-Butylrest, oder ein  $C_6$ - $C_{10}$ -Arylrest, insbesondere Phenylrest, sind, wobei entweder  $R^2$  oder  $R^{2'}$  Wasserstoff sind.

5

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform sind die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  gleich Wasserstoff, und  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  und  $R^{3'}$  sind ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl- und  $C_2$ - $C_6$ -Alkenylresten, und mit der Maßgabe, dass  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  und  $R^{3'}$  nicht gleichzeitig

10 Wasserstoff sind.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen, wobei die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  gleich Wasserstoff sind, die Substituenten  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$  und  $R^{3'}$  ein  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest sind, insbesondere Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder t-Butylrest, wobei gegebenenfalls der jeweils andere Rest  $R^2$  oder  $R^{2'}$  bzw.  $R^3$  oder  $R^{3'}$  Wasserstoff ist.

15

Ebenso ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen, wobei die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  gleich Wasserstoff sind,  $R^2$  oder  $R^{2'}$  und  $R^3$  oder  $R^{3'}$  ein  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest, insbesondere ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder t-Butylrest, wobei  $R^2$  oder  $R^{2'}$  und  $R^3$  oder  $R^{3'}$  Wasserstoff sind.

20

Wenn wenigstens zwei der Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  miteinander wenigstens einen unsubstituierten oder substituierten Alkyl-, unsubstituierten oder substituierten Alkenylrest oder einen unsubstituierten oder substituierten Arylrest bilden, dann sind die diese bildenden bevorzugt  $C_1$ - $C_{15}$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_{15}$ -Alkenylreste oder  $C_6$ - $C_{14}$ -Arylreste. Dadurch werden bi-, tri- oder mehr-cyclische Reste erhalten.

25

Es ist insbesondere bevorzugt, dass jeweils zwei an benachbarten Kohlenstoffatomen des Cyclohexanrings befindliche Reste miteinander einen der vorstehend beschriebenen Reste bilden. Weiterhin ist insbesondere bevorzugt, dass ein  $C_6$ - $C_{14}$ -Arylrest, insbesondere ein Phenylrest, über die die Substituenten  $R^2$ ,  $R^{2'}$  und  $R^3$ ,  $R^{3'}$  tragenden Kohlenstoffatome des Cyclohexanrings an den Cyc-

30

lohexanring anneliert ist.

Es können auch zwei am selben Kohlenatom des Cyclohexanrings befindliche Reste miteinander einen der vorstehend beschriebenen Reste bilden, wobei die  
5 jeweiligen Spiroverbindungen erhalten werden. Besonders bevorzugt bilden nur jeweils zwei der Reste miteinander einen der vorstehend beschriebenen Reste, wobei ein bicyclisches System erhalten wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Substituenten  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$ , und  
10  $R^{6'}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-, oder  $C_2$ - $C_6$ -Alkenylresten. Die  $C_1$ - $C_6$ -Alkylreste sind bevorzugt Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, oder i-Propylreste. Die  $C_2$ - $C_6$ -Alkenylreste sind bevorzugt Ethenyl oder Propenylreste. Weiterhin sind die Substituenten  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$ , und  $R^{6'}$  vorzugsweise Wasserstoff. Bevorzugt sind  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$ , und  $R^{6'}$   
15 unsubstituiert.

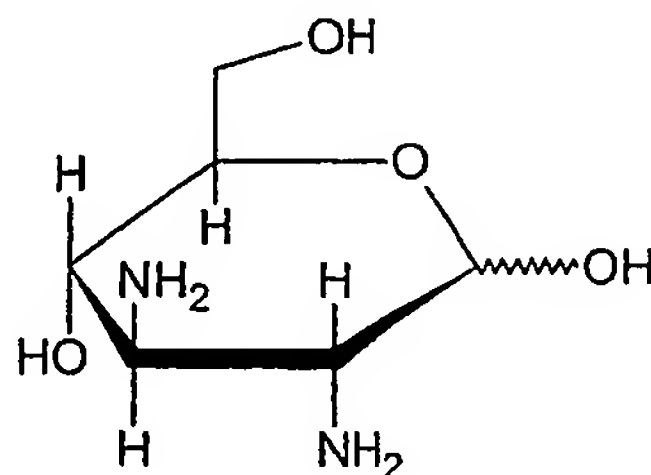
Wenn wenigstens eines der die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  tragenden Kohlenstoffatome des Cyclohexanrings durch ein Heteroatom ersetzt ist, ist das Heteroatom vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel und es ist bevorzugt, dass ein  
20 bis drei, insbesondere ein oder zwei, besonders ein Heteroatom anwesend ist.

Falls eines der Kohlenstoffatome des Cyclohexanrings durch ein Heteroatom substituiert ist, so können in Abhängigkeit von der Bindigkeit des Heteroatoms  
25 weniger als zwei Substituenten an das Heteroatom gebunden sein. Sauerstoff und Schwefel sind z.B. unsubstituiert und Stickstoff ist entsprechend der Position im Heterocyclus einfach substituiert durch einen der Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , oder  $R^{4'}$ .

30 Bevorzugt handelt es bei dem Heteroatom um Sauerstoff, der anstelle des  $R^3$  und  $R^{3'}$  oder  $R^2$  und  $R^{2'}$  tragenden Kohlenstoffatoms in den Cyclohexanring eingebaut worden ist, wobei mindestens ein verbleibender Substituent  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$  oder  $R^{4'}$  ungleich Wasserstoff ist.



Falls das Heteroatom Sauerstoff ist, kann der entsprechend modifizierte Cyclohexanring ein Aminozucker, z.B. auf der Basis von Glucose



5

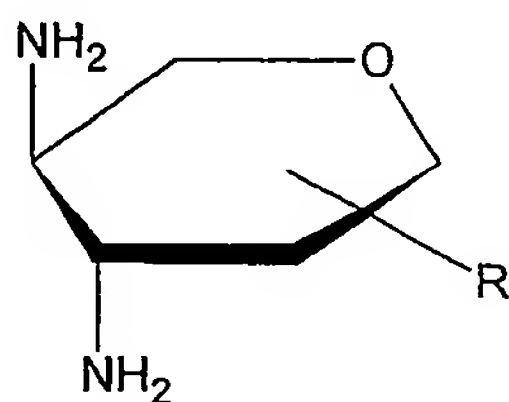
sein.

Die beiden Aminogruppen am Cyclohexanring in den erfindungsgemäßen Verbindungen können relativ zueinander eine *cis*- oder *trans*-Anordnung haben.

10 Bevorzugt haben sie eine *trans*-Anordnung. Die beiden Kohlenstoffatome des Cyclohexanrings, die die Aminogruppen tragen, können eine R,R-, S,S-, R,S- oder S,R-Konfiguration haben.

Eine mögliche Anordnung der beiden Aminogruppen und des Heteroatoms

15 Sauerstoff ist im folgenden dargestellt:



20 Weiterhin sind Verbindungen bevorzugt, bei denen die Substituenten  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$  und  $R^{6'}$  Wasserstoff sind und gegebenenfalls wenigstens eines der die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  tragenden Kohlenstoffatome des Cyclohexanrings durch ein Heteroatom ersetzt ist, und

25 falls das Heteroatom Sauerstoff ist, die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, unsubstituierten oder substituierten Al-

kyl-, unsubstituierten oder substituierten Alkenyl-, unsubstituierten oder substituierten Cycloalkyl-, unsubstituierten oder substituierten Cycloalkenyl-, unsubstituierten oder substituierten Aryl- und unsubstituierten oder substituierten Alkylarylresten.

5

Im Sinne der vorliegenden Beschreibung umfassen die Begriffe "Alkyl" oder "Alkenyl" immer unverzweigtes oder verzweigtes "Alkyl" oder "Alkenyl".

Die physiologisch verträglichen Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus organischen oder anorganischen Additionssalzen, die insbesondere mit den nachstehend beschriebenen Anionen und Kationen gebildet werden können.

Die Anionen sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, wie Chlorid und Bromid, Pseudohalogenen, Phosphat, Carbonat, Nitrat, Perchlorat, Sulfat, Citrat, Lactat, Tartrat, Maleat, Fumarat, Mandelat, Benzozat, Ascorbat, Cinnamat, Glycollat, Methansulfonat, Formiat, Malonat, Naphthalin-2-sulfonat, Salicylat und Acetat.

Die Kationen sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $H^+$ , Natrium- und Kalium-Kationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben eine überraschend gute tumorhemmende Wirkung.

25

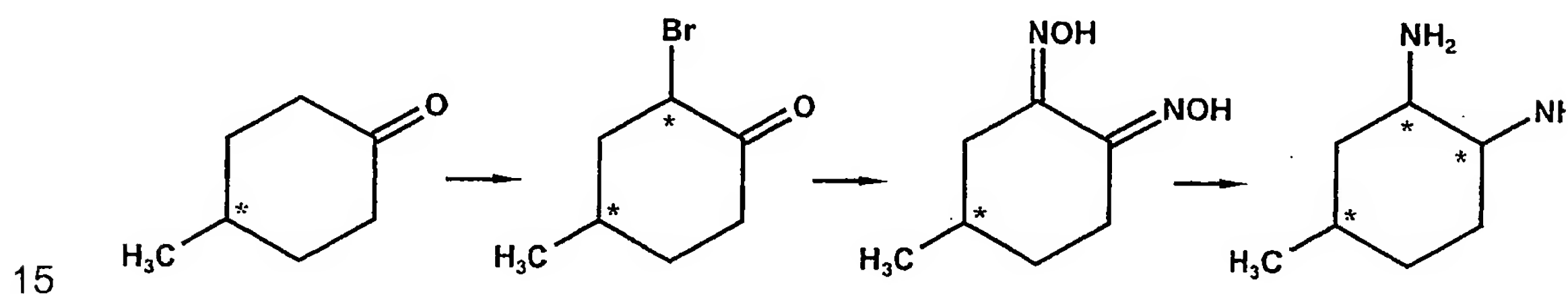
Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Verfahren beispielsweise ausgehend von  $K_2[PtCl_4]$ , wobei die beiden bidentaten Liganden sukzessive eingeführt werden. Dazu kann zuerst das Tetrachloroplatinat(II) mit dem geeignet substituierten Diamin umgesetzt werden. Der erhaltene Diamin(dichloro)platin(II)-Komplex kann dann durch Umsetzung mit Silbernitrat oder Silbersulfat aktiviert werden. Die so gewonnene Diaqua(diamin)- oder Aqua(sulfato)diamin-Verbindung kann dann durch Ligandenaustausch mit Oxalsäure oder Natriumoxalat in die entsprechende erfindungsgemäße Verbindung überführt werden. Beispielsweise kann (SP-4-3)-(trans-

30

Cyclohexan-1,2-diamin-4-methyl)-oxalatoplatin(II) wie vorstehend beschrieben hergestellt werden.

Die nachstehenden Schemata zeigen am Beispiel des 4-Methyl-substituierten  
5 Derivats mögliche Synthesewege zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Zur Herstellung von (SP-4-3)-(trans-Cyclohexan-1,2-diamin-4-methyl)-  
oxalatoplatin(II) können zunächst isomere Gemische von trans-4-  
10 Methylcyclohexan-1,2-diamine ausgehend von 4-Methylcyclohexanon gemäß Schema 1 hergestellt werden. Wie dem Schema 1 zu entnehmen, wird dazu nach der Bromierung und Umsetzung mit Hydroxylamin, das dabei erhaltene Dioxim mit Natrium in absolutem Ethanol reduziert.



**Schema 1**

Zur Herstellung der übrigen erfindungsgemäßen Verbindungen kann das Cyclo-  
20 hexanon in Schema 1 auch durch die Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3'</sup>, R<sup>4</sup>  
und/oder R<sup>4'</sup> substituiert sein, wie vorstehend beschrieben. Insbesondere kann  
auch das entsprechende Derivat mit einem Ethylrest statt eines Methylrests  
analog hergestellt werden. Alternativ kann anstelle des substituierten Cyclohe-  
xanons auch ein geeignet substituiertes Cyclohexan-1,2-dion-Derivat verwendet  
25 werden, das dann wie zuvor beschrieben direkt durch Umsetzung mit Hydroxy-  
lamin in das entsprechende Oxim überführt werden kann.

Dabei werden isomere Gemische von substituiertem trans-Cyclohexan-1,2-  
diamin erhalten.

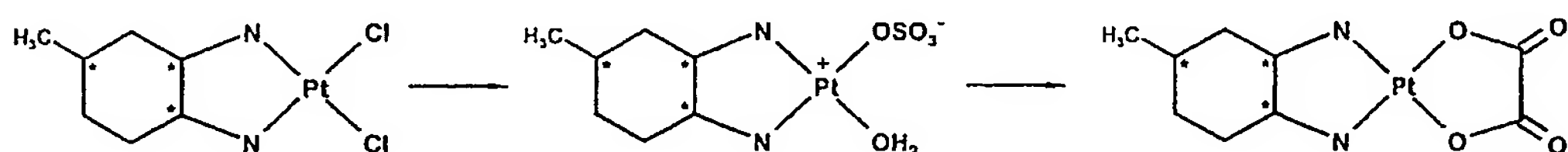
Das substituierte Cyclohexanon oder Cyclohexan-1,2-dion kann auch durch die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$  und/oder  $R^{4'}$  substituiert sein, wie vorstehend beschrieben.

- 5 Alternativ wird das geeignet substituierte Cyclohexanonderivat zuerst zum Alkohol reduziert und dieser dann zum Cycloalken dehydratisiert. Durch 1,2-Addition von Natriumazid an die C=C-Doppelbindung wird das korrespondierende Diazid synthetisiert und dieses im Anschluss mittels Wasserstoff am Lindlar-Katalysator zum Diamin reduziert.

10

- Die nach der Umsetzung der vorstehend beschriebenen Diaminocyclohexanliganden mit  $K_2[PtCl_4]$  erhaltenen Diamin(dichloro)platin(II)-Verbindungen können dann in die entsprechenden Diaqua(diamin)- oder Aqua(sulfato)-Verbindungen jeweils unter Verwendung von Silbernitrat oder Silbersulfat umgewandelt werden. Nach der Zugabe von Oxalsäure oder Natriumoxalat werden die erfindungsgemäßen Verbindungen als isomere Gemische erhalten, wie beispielsweise im nachstehenden Schema 2 gezeigt.

15



20

### Schema 2

Statt des Methylsubstituenten können auch die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$  und/oder  $R^{4'}$  anwesend sein, wie vorstehend beschrieben.

25

- Nach der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen als isomere Gemische können diese in die reinen Isomere nach bekannten Verfahren getrennt werden. Die Racematspaltung erfolgt vorzugsweise auf der Stufe der Diamine nach an sich bekannten Verfahren wie Bildung diastereomerer Salze mit chiralen Säuren oder Säulenchromatographie an chiraler stationärer Phase.

30

Die Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der Formel (I) als therapeutisches

oder prophylaktisches Mittel. Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments zur Bekämpfung und/oder Prophylaxe von Tumorerkrankungen.

- 5    Ferner wird die Aufgabe der vorliegenden Erfindung durch ein Arzneimittel, insbesondere zur Therapie und/oder Prophylaxe von Tumorerkrankungen, gelöst, das die erfindungsgemäße Verbindung umfasst. Die erfindungsgemäße Verbindung kann unter anderem zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

10

Im folgenden wird das Arzneimittel, enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung, genauer beschrieben.

15

Das erfindungsgemäße Arzneimittel wird vor allem intravenös, aber auch intramuskulär, intraperitoneal, subkutan oder peroral verabreicht. Auch eine äußerliche Applikation ist möglich. Bevorzugt ist die Verabreichung durch intravenöse Injektion oder intravenöse Infusion.

20

Das Arzneimittel wird nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, wobei die erfindungsgemäße Verbindung als solche oder gegebenenfalls in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen eingesetzt wird. Enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel neben dem Wirkstoff pharmazeutische Trägerstoffe, beträgt der Wirkstoffgehalt dieser Mischung 0,1 bis 99,5, vorzugsweise 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung.

25

- Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann in jeder geeigneten Formulierung angewandt werden unter der Voraussetzung, dass die Ausbildung bzw. Aufrechterhaltung von ausreichenden Wirkstoffpegeln gewährleistet ist. Das kann beispielsweise durch orale oder parenterale Gabe in geeigneten Dosen erreicht werden. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffs in Form von Einheitsdosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind. Eine Einheitsdosis kann zum Beispiel eine Tablette, ein Drageé, eine Kapsel, ein Suppositorium oder eine gemessene Volumenmenge eines Pulvers, eines Granulates, einer Lösung, einer Emulsion oder einer Sus-
- 30

pension sein.

- Unter "Einheitsdosis" im Sinne der vorliegenden Erfindung wird eine physikalisch bestimmte Einheit verstanden, die eine individuelle Menge des aktiven Bestandteils in Kombination mit einem pharmazeutischen Trägerstoff enthält und deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder Vielfachen einer therapeutischen Einzeldosis entspricht. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben, einer drittel oder einer viertel Tagesdosis entspricht.
- 10 Wenn für eine einzelne therapeutische Verabreichung nur ein Bruchteil, wie die Hälfte oder ein Viertel der Einheitsdosis benötigt wird, ist die Einheitsdosis vorteilhafterweise teilbar, z.B. in Form einer Tablette mit Bruchkerbe.

- Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können, wenn sie in Einheitsdosen vorliegen und für Applikationen z.B. am Menschen bestimmt sind, etwa 0,1 bis 500 mg, bevorzugt 10 bis 200 mg und insbesondere 50 bis 150 mg Wirkstoff enthalten.
- 15

- Im allgemeinen werden in der Humanmedizin der oder die Wirkstoffe in einer Tagesdosis von 0,1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 3 Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse verabreicht. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe in Mengen von 0,1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Bei einer oralen Behandlung können ähnliche Dosierungen zur Anwendung kommen.
- 20  
25

- Die therapeutische Verabreichung des erfindungsgemäßen Arzneimittels kann 1 bis 4 mal am Tage zu festgelegten oder variierenden Zeitpunkten erfolgen, z.B. jeweils vor den Mahlzeiten und/oder am Abend. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art, dem Körpergewicht und dem Alter der zu behandelnden Individuen, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation der Arzneimittel sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weni-
- 30



ger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muss. Es kann sich auch als zweckmäßig erweisen, die Arzneimittel nur einmalig oder im Abstand von mehreren Tagen zu verabreichen.

5

Die Festlegung der erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel bestehen in der Regel aus den erfindungsgemäßen Verbindungen und nichttoxischen, pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträgern, die als Zumischung oder Verdünnungsmittel, beispielsweise in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Umhüllungsmittel, beispielsweise in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzugs, eines Beutels oder eines anderen Behältnisses für den therapeutisch aktiven Bestandteil in Anwendung kommen. Ein Trägerstoff kann z.B. als Vermittler für die Arzneimittelaufnahme durch den Körper, als Formulierungshilfsmittel, als Süßungsmittel, als Geschmackskorrigens, als Farbstoff oder als Konservierungsmittel dienen.

Zur oralen Anwendung können z.B. Tabletten Drageés, harte und weiche Kapseln, z.B. aus Gelatine, dispergierbare Pulver, Granulate, wässrige und ölige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen oder Sirupe kommen.

Tabletten können inerte Verdünnungsmittel, z.B. Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Natriumphosphat oder Laktose; Granulierungs- und Verteilungsmittel, z.B. Maisstärke oder Alginate; Bindemittel, z.B. Stärke, Gelatine oder Akazien-gummi; und Gleitmittel, z.B. Aluminium- oder Magnesiumstearat, Talkum oder Silikonöl, enthalten. Sie können zusätzlich mit einem Überzug versehen sein, der auch so beschaffen sein kann, dass er eine verzögerte Auflösung und Resorption der Arzneimittelzubereitung im Gastrointestinaltrakt bewirkt, so dass z.B. eine bessere Verträglichkeit, Protahierung oder Retardierung erreicht wird. Gelatine-kapseln können den Arzneistoff vermischt mit einem festen, z.B. Calciumcarbonat oder Kaolin, oder einem öligen, z.B. Oliven-, Erdnuss-, oder Paraffinöl, Verdünnungsmittel enthalten.

Wässrige Suspensionen können Suspendiermittel, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumalginat, Polyvinylpyrrolidon, Traganthgummi oder Akaziengummi; Dispergier- und Benetzungsmittel, z.B. Polyoxyethylenstearat, Heptadecaethylenoxycatanol, Polyoxyethylensorbitolmonooleat oder Lecithin; Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Laktose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, enthalten.

Ölige Suspensionen können z.B. Erdnuss-, Oliven-, Sesam-, Kokos- oder Paraffinöl und Verdickungsmittel, wie z.B. Bienenwachs, Hartparaffin oder Cetylalkohol, enthalten; ferner Süßungsmittel, Geschmacksmittel und Antioxidantien.

In Wasser dispergierbare Pulver und Granulate können die erfindungsgemäße Verbindung in Mischung mit Dispergier-, Benetzungs- und Suspendiermitteln, z.B. den oben genannten, sowie mit Süßungsmitteln, Geschmacksmitteln und Farbstoffen enthalten.

Emulsionen können z.B. Oliven-, Erdnuss-, oder Paraffinöl neben Emulgiermitteln, wie z.B. Akaziengummi, Traganthgummi, Phosphatiden, Sorbitanmonooleat, Polyoxyethylensorbitanmonooleat, und Süßungs- und Geschmacksmittel enthalten.

Wässrige Lösungen können Konservierungsmittel, z.B. Methyl- oder Propylhydroxybenzoate; Verdickungsmittel; Geschmacksmittel; Süßungsmittel, z.B. Saccharose, Laktose, Natriumcyclamat, Dextrose, Invertzuckersirup, sowie Geschmacksmittel und Farbstoffe enthalten.

Zur parenteralen Anwendung der Arzneistoffe dienen steril injizierbare, wässrige Lösungen, isotonische Salzlösungen oder sonstige Lösungen.

30

Die vorliegende Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung eines Säugetiers durch Verabreichen einer erfindungsgemäßen Verbindung, das einer solchen Behandlung bedarf. Das Säugetier ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Menschen und

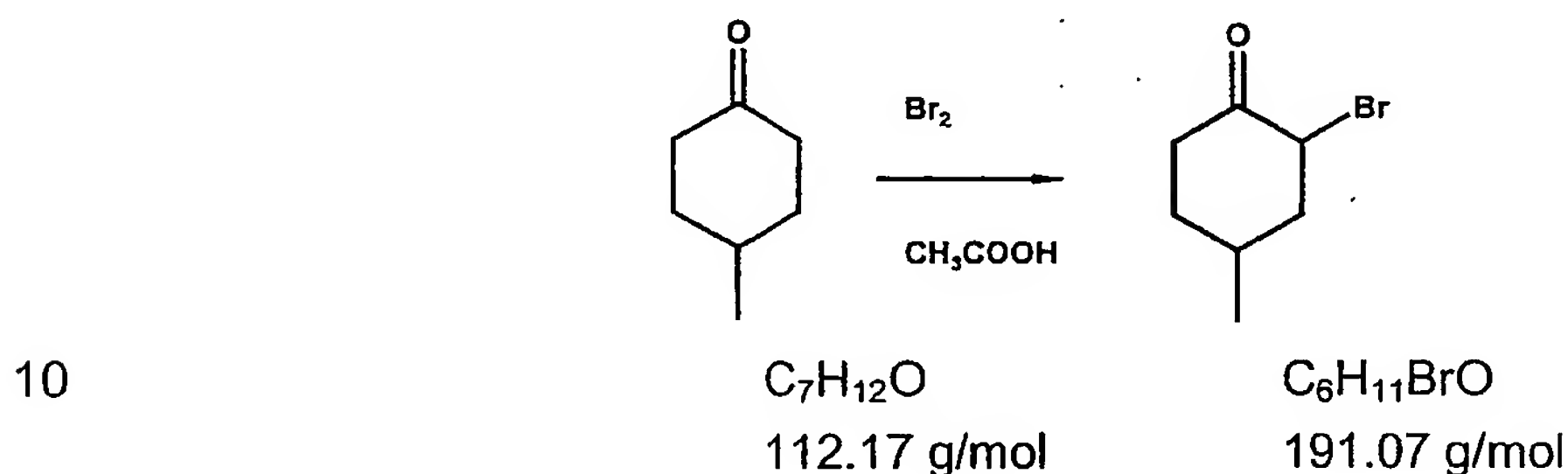
Tieren. Bevorzugt bedarf das Säugetier einer Behandlung gegen eine Tumorerkrankung, wie vorstehend beschrieben.

Die Erfindung wird nunmehr anhand von Beispielen näher erläutert.

5

### Synthesebeispiel 1

#### 2-Brom-4-methyl-cyclohexanon



15 Ansatz: 50 g = 0.446 mmol 4-Methylcyclohexanon  
74 g = 0.463 mmol Brom  
92 ml 99%ige Essigsäure

20 50 g 4-Methylcyclohexanon werden in einem Zweihalskolben mit Tropftrichter und Liebigkühler mit 120 ml Wasser, 92 ml 99%ige Essigsäure und 2 Tropfen Brom versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf ca. 50°C erwärmt bis die Reaktion startet. Dann werden 74 g Brom über den Zeitraum von 2 Stunden so langsam zugetropft, dass die Temperatur bei 35 – 40 °C bleibt. Danach wird die Lösung mit festem  $Na_2CO_3$  neutralisiert, so dass das Bromketon als gelbe ölige Flüssigkeit abgeschieden wird. Die organische Phase wird mit verdünnter  $Na_2CO_3$  – Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Das Produkt wird  
25 mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und filtriert.

Aussehen: gelbe ölige Flüssigkeit

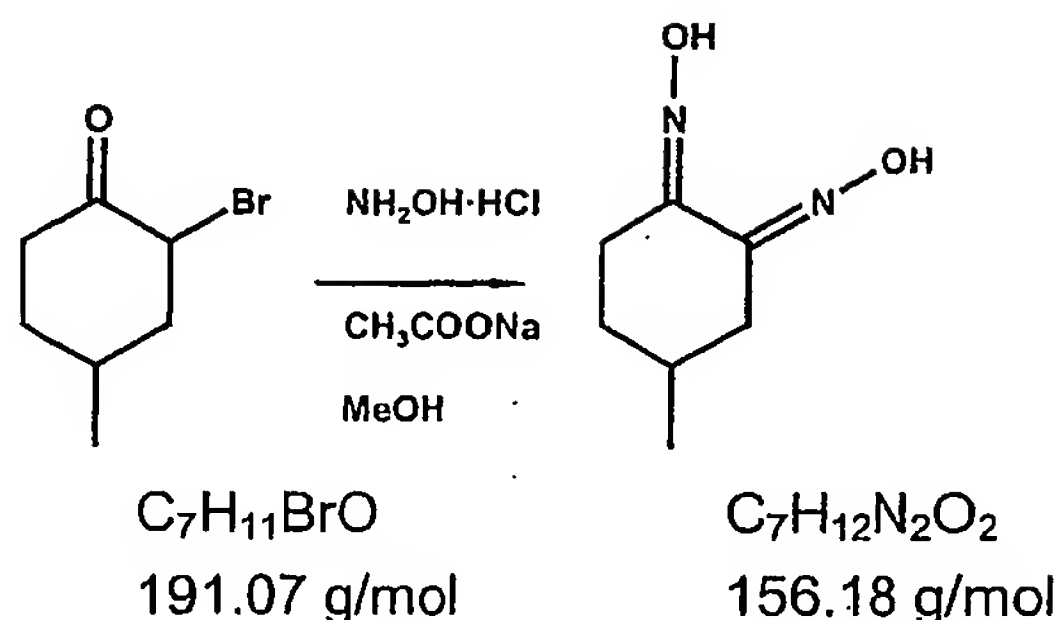
Ausbeute: 33.3 g = 0.174 mol = 39% (Literatur: 78%)

30  $\alpha$ -Bromketone zersetzten sich sehr leicht bei Lagerung oder Erhitzen, daher wird auf eine Reinigung und Charakterisierung verzichtet. Nebenprodukte beeinflussen die Isolierung des Dioxims nicht.

## Synthesebeispiel 2

## 4-Methylcyclohexan-1,2-dioxim

5



- 10    Ansatz:                      33.2 g = 0.174 mol 2-Brom-4-methyl-cyclohexanon  
    70.4 g = 1.01 mol Hydroxylaminhydrochlorid  
    145.3 g Natriumacetat Trihydrat  
    126 ml Methanol
- 15    70.4 g Hydroxylaminhydrochlorid und 145.3 g Natriumacetat Trihydrat werden in  
          126 ml Methanol und 146 ml Wasser zum Sieden erhitzt. 33.2 g 2-Brom-4-  
          methyl-cyclohexanon werden in einem Zeitraum von 1.5 Stunden zu der sie-  
          denden Lösung getropft. Anschließend wird noch 1 Stunde lang unter Rückfluß  
          gekocht und dann ca. 100 ml Methanol abdestilliert bis die zurückbleibende Lö-  
          sung trüb wird. Der Rückstand wird auf Raumtemperatur abgekühlt und dreimal  
          mit je 80 ml Benzen ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzenphasen werden mit  
          ca. 500 ml Petrolether (Kp. 40-60°C) versetzt und 2 Tage bei 4°C gekühlt. Am  
          Boden setzt sich ein braunes Öl ab, das nach Abdekantieren der überstehen-  
          den Lösung, in Wasser umkristallisiert wird. Durch Einsatz einer kontinuierlichen  
          Extraktionsapparatur konnte die Ausbeute bei weiteren Ansätzen auf 14% ge-  
          steigert werden.

Aussehen:                      weißer Feststoff

Ausbeute:                      2 g = 0.013 mol = 7.5% (Literatur 25%)

30

**NMR-Spektren:**

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in Methanol-d4:

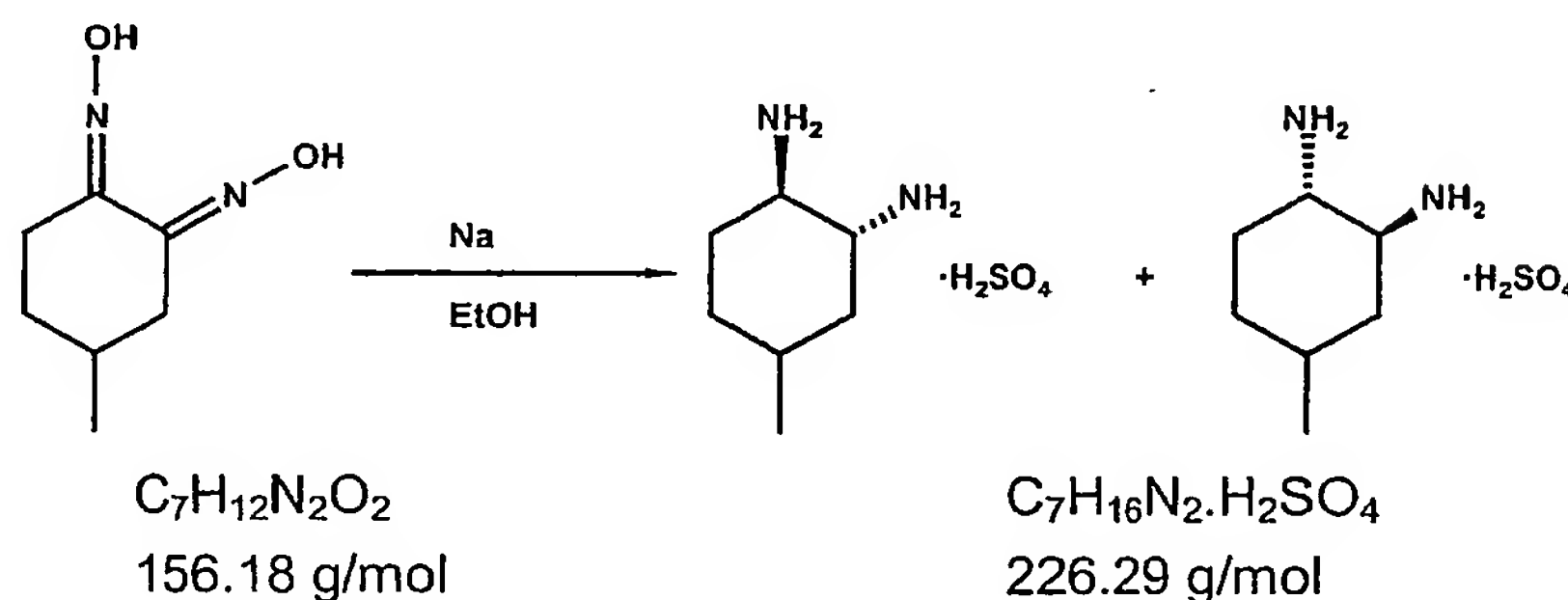
$\delta = 1.06$  [d, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.53$  Hz],  $1.26$  [m, 1H],  $1.74$  [m, 1H],  $1.82$  [m, 1H],  $1.98$  [m, 1H],  $2.37$  [m, 1H],  $2.97$  [m, 2H].

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum in Methanol- $d_4$ :

5  $\delta = 20.8$  [ $\text{CH}_3$ ],  $23.9$  [ $\text{CH}_2$ ],  $29.2$  [ $\text{CH}$ ],  $30.4$  [ $\text{CH}_2$ ],  $33.0$  [ $\text{CH}_2$ ],  $153.1$  [ $\text{C}=\text{NOH}$ ],  $153.1$  [ $\text{C}=\text{NOH}$ ].

### Synthesebeispiel 3

#### 10 4-Methyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamindihydrogensulfat



15

Ansatz: 4 g = 0.026 mol 4-Methylcyclohexan-1,2-dioxim  
 30 g = 1.305 mol Natrium  
 100 ml Ethanol absolut

- 20 4 g 4-Methylcyclohexan-1,2-dioxim werden in einem 1l Dreihalskolben mit Rückflußkühler unter  $\text{N}_2$  – Atmosphäre in 100 ml absolutem Ethanol gelöst und zum Sieden erhitzt. 30 g Natrium wird in kleinen Stücken zugegeben, so dass schließlich eine große an der Flüssigkeitsoberfläche schwimmende Kugel aus geschmolzenem Natrium gebildet wird. Ein Überzug aus Natriumethanolat an
- 25 der Oberfläche der Kugel wird durch weitere Zugabe von absolutem Ethanol entfernt. Die Reaktionsmischung wird so lange gekocht bis alles Natrium gelöst ist. Die Lösung wird mit Wasserdampf destilliert, um zuerst den Alkohol zu entfernen, und dann das Amin zu erhalten. Das Ende der Destillation ist erreicht, wenn das Destillat nicht mehr alkalisch ist. Die aminhaltige Fraktion wird mit 3 M
- 30 Schwefelsäure angesäuert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingedampft. Das rosafarbene Rohprodukt wird mit 40 ml Ethanol unter Rühren auf  $50^\circ\text{C}$  erhitzt, das rosa Nebenprodukt löst sich und das weiße 4-Methyl-*trans*-

cyclohexan-1,2-diamindihydrogensulfat wird über einen G4-Filtertiegel abgesaugt und an der Luft getrocknet.

- Aussehen: weißer Feststoff  
 5 Ausbeute: 3.067 g = 0.013 mol = 52% = (Literatur 78%)

<u>Elementaranalyse:</u>	berechnet für $C_7H_{16}N_2 \cdot H_2SO_4$ 226.29 g/mol				
	C	H	N	O	S
berechnet	37.15	8.02	12.38	28.28	14.17
gefunden	37.27	7.80	12.17		

**IR-Spektrum** [370-7000  $cm^{-1}$ , Csl], charakteristische Banden (in  $cm^{-1}$ ):

im Bereich 2200-3300  $\nu(N-H)$

1651  $\delta(N-H)$

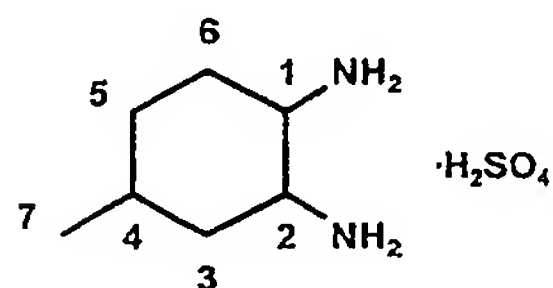
1550  $\delta(N-H)$

10

#### NMR-Spektren:

Es sind 2 Isomere nachweisbar. Das Isomere mit der geringeren Konzentration wird mit ' bezeichnet.

15



#### $^1H$ -NMR-Spektrum in $D_2O$ :

- 20  $\delta = 0.85$  [d, 3H, H(7),  $^3J_{H,H} = 6.53$  Hz],  $0.90$  [d, 3H, H(7'),  $^3J_{H,H} = 7.03$  Hz],  $0.99$  [m, 1H, H(5)],  $1.15$  [m, 1H, H(3)],  $1.42 - 1.55$  [m, 2H, H(4), H(6)],  $1.66 - 1.77$  [m, 1H, H(5)],  $1.99 - 2.10$  [m, 2H, H(6) und H(3)],  $3.23 - 3.39$  [m, 2H, H(1) und H(2)],  $3.50 - 3.60$  [m, 2H, H(1') und H(2')].

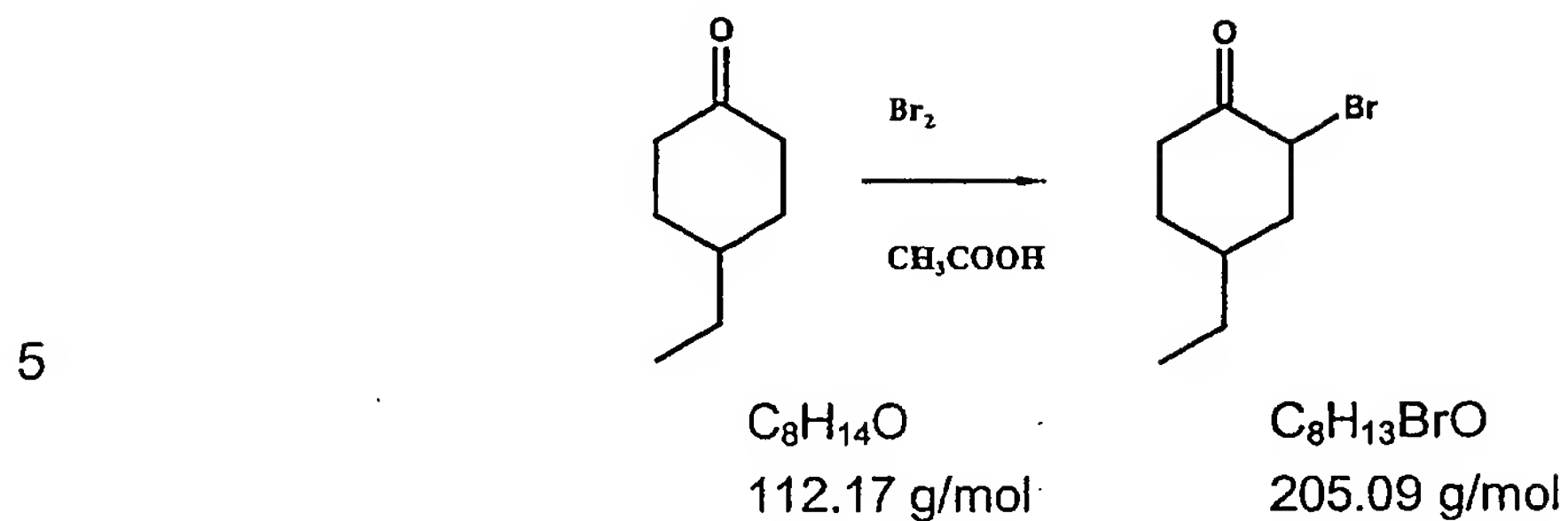
#### $^{13}C$ -NMR-Spektrum in $D_2O$ :

- 25  $\delta = 17.9$  [C(7')],  $20.7$  [C(7)],  $24.0$  [C(6')],  $25.8$  [C(4')],  $27.8$  [C(5')],  $29.5$  [C(6)],  $30.2$  [C(4)],  $31.5$  [C(5)],  $33.8$  [C(3')],  $37.6$  [C(3)],  $48.7$  [C(1' oder 2')],  $51.2$  [C(1' oder 2')],  $52.4$  [C(1 oder 2)],  $52.5$  [C(1 oder 2)].



## Synthesebeispiel 4

## 2-Brom-4-ethyl-cyclohexanon



10     Ansatz:                    46 g = 0.36 mmol 4-Ethylcyclohexanon  
                                      66 g = 0.37 mmol Brom  
                                      82 ml 99%ige Essigsäure

15     46 g 4-Ethylcyclohexanon werden in einem Zweihalskolben mit Tropftrichter und Liebigkühler mit 106 ml Wasser, 82 ml 99%ige Essigsäure und 2 Tropfen Brom versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf ca. 50°C erwärmt bis die Reaktion startet. Dann werden 59.2 g Brom über den Zeitraum von 1.5 Stunden so langsam zugetropft, dass die Temperatur bei 35 – 40 °C bleibt. Danach wird die Lösung mit festem NaCO<sub>3</sub> neutralisiert, sodass das Bromketon als gelbe ölige Flüssigkeit abgeschieden wird. Die organische Phase wird mit verdünnter Na-

20     CO<sub>3</sub> – Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Das Produkt wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> filtriert.

Aussehen:                    gelbe Flüssigkeit

Ausbeute:                    54 g = 0.263 mol = 73%

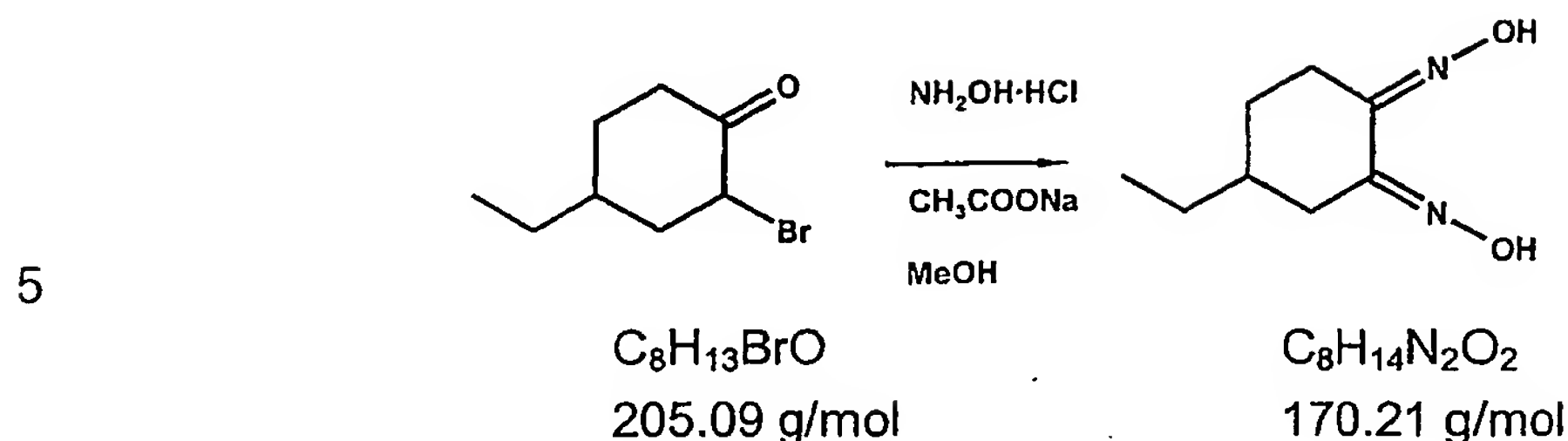
25

Das α-Bromketone zersetzten sich sehr leicht bei Lagerung oder Erhitzen, daher wird auf eine Reinigung und Charakterisierung verzichtet. Nebenprodukte beeinflussen die Isolierung des Dioxims nicht.

30

## Synthesebeispiel 5

## 4-Ethylcyclohexan-1,2-dioxim



10 Ansatz: 54 g = 0.263 mol 2-Brom-4-ethyl-cyclohexanon  
 105.7 g = 1.52 mol Hydroxylaminhydrochlorid  
 212 g Natriumacetat Trihydrat  
 185 ml Methanol

15 105.7 g Hydroxylaminhydrochlorid und 212 g Natriumacetat Trihydrat werden in  
 185 ml Methanol und 185 ml Wasser zum Sieden erhitzt. 54 g 1-Brom-4-ethyl-  
 cyclohexanon werden in einem Zeitraum von einer Stunde zu der siedenden  
 Lösung getropft. Anschließend wird noch 1 Stunde lang unter Rückfluß gekocht  
 und dann destilliert bis die zurückbleibende Lösung trüb wird. Der Rückstand  
 wird auf Raumtemperatur gekühlt und mit ca. 150 ml Benzen in einer kontinuier-  
 20 lichen Extraktionsapparatur extrahiert (in 4 Portionen a 100 ml, je 2 Stunden  
 lang). Die Benzenlösung wird mit Petrolether (Kp. 40-60°C) auf ca. 900 ml auf-  
 gefüllt und über Nacht bei 4°C gekühlt. Am Boden setzt sich braunes Öl ab, das  
 nach Abdekantieren der überstehenden Lösung in Wasser so oft umkristallisiert  
 wird, bis das weiße 4-Ethylcyclohexan-1,2-dioxim erhalten wird (4 – 5-mal).

25 Aussehen: weißer plättchenförmiger Feststoff  
Ausbeute: 11.9 g = 0.0699 mol = 26.6%

## NMR-Spektren:

30 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in Methanol-d4:

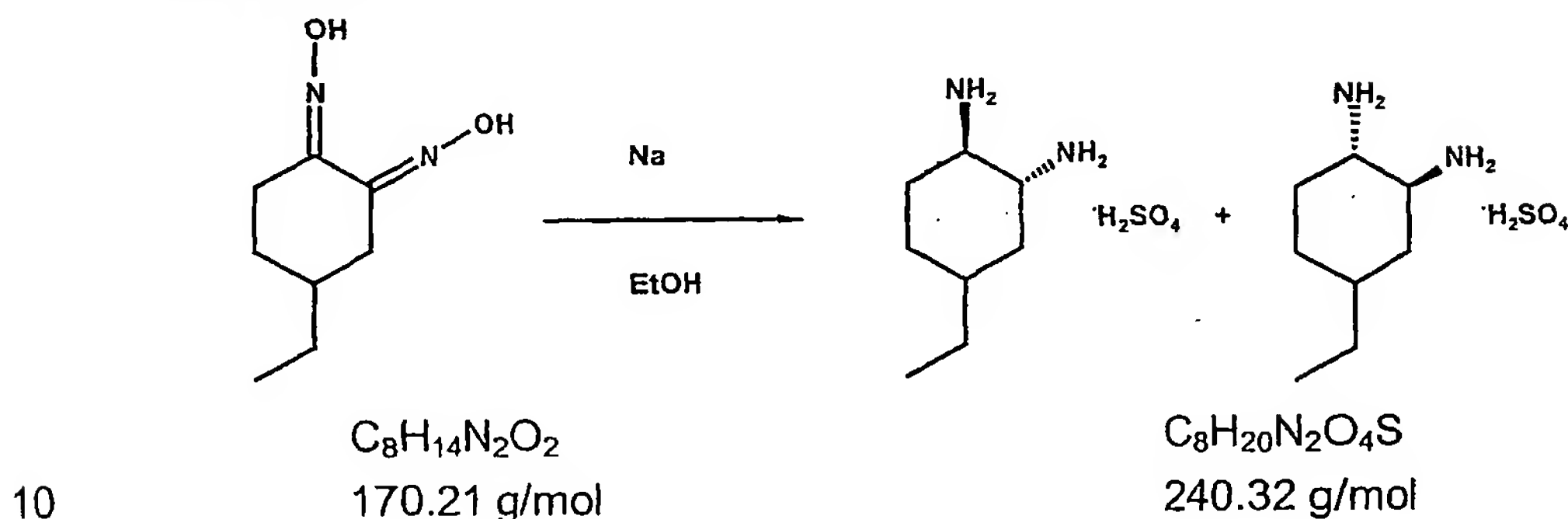
$\delta = 0.98$  [t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.53$  Hz], 1.25 [m, 1H], 1.40 [m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ], 1.50 [m, 1H], 1.88 [m, 1H], 2.03 [m, 1H], 2.37 [m, 1H], 2.96 [m, 2H].

<sup>13</sup>C-NMR-Spektrum in Methanol-d<sub>4</sub>:

$\delta = 10.73$  [CH<sub>3</sub>], 23.9 [CH<sub>2</sub>], 27.9 [CH<sub>2</sub>], 28.8 [CH<sub>2</sub>], 30.8 [CH<sub>2</sub>], 35.9 [CH], 153.3 [C=NOH], 153.5 [C=NOH].

## 5 Synthesebeispiel 6

### 4-Ethyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamindihydrogensulfat



Ansatz:      9 g = 0.053 mol 4-Ethylcyclohexan-1,2-dioxim  
                  50.5 g = 2.20 mol Natrium  
                  280 ml Ethanol absolut

15

9 g 4-Ethylcyclohexan-1,2-dioxim werden in einem 1l Dreihalskolben mit Rückflußkühler unter N<sub>2</sub> – Atmosphäre in 100 ml absolutem Ethanol gelöst und zum Sieden erhitzt. 50.5 g Natrium wird in kleinen Stücken zugegeben, so dass schließlich eine große an der Flüssigkeitsoberfläche schwimmende Kugel aus geschmolzenen Natrium gebildet wird. Ein Überzug aus Natriumethanolat an der Oberfläche der Kugel wird durch weitere Zugabe von absolutem Ethanol entfernt. Die Reaktionsmischung wird so lange gekocht bis alles Natrium gelöst ist. Die Lösung wird mit Wasserdampf destilliert um zuerst den Alkohol zu entfernen und dann das Amin zu erhalten. Das Ende der Destillation ist erreicht, wenn das Destillat nicht mehr alkalisch ist. Die aminhaltige Fraktion wird mit 3 M Schwefelsäure angesäuert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingedampft. Das rosafarbene Rohprodukt wird mit 40 ml Ethanol unter Rühren auf 50°C erhitzt, das rosa Nebenprodukt löst sich und das weiße 4-Ethyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamindihydrogensulfat wird über einen G4-Filtertiegel abgesaugt und an der Luft getrocknet.

20

25

30

Aussehen:      weißer Feststoff

Ausbeute: 3.055 g = 0.013 mol = 16 %

Elementaranalyse: berechnet für  $C_8H_{20}N_2 \cdot H_2SO_4$  240.32 g/mol

	C	H	N	O	S
berechnet	39.98	8.39	11.66	26.63	13.34
gefunden	40.11	8.10	11.64		

5

**IR-Spektrum** [370-7000  $cm^{-1}$ , CsI], charakteristische Banden (in  $cm^{-1}$ ):

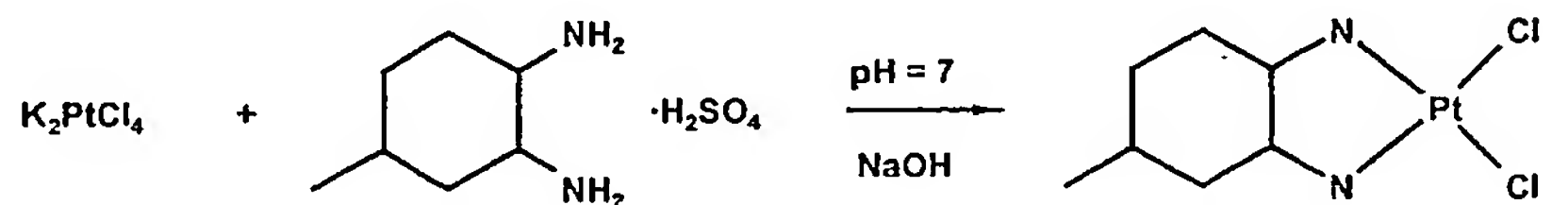
im Bereich 2200-3300  $\nu(N-H)$

1637  $\delta(N-H)$

1546  $\delta(N-H)$

### Synthesebeispiel 7

#### 10 (SP-4-3)-Dichloro(4-methyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamin)platin(II)



15  $C_7H_{18}N_2O_4S$  415.09 g/mol 226.29 g/mol  $C_7H_{16}Cl_2N_2Pt$  394.21 g/mol

Ansatz: 2.15 g = 9.50 mmol 4-Methyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamindihydrogensulfat  
3.944 g = 9.50 mmol  $K_2PtCl_4$

20

3.944 g  $K_2PtCl_4$  werden in 50 ml tridestilliertem Wasser gelöst und mit 2.15 g 4-Methyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamindihydrogensulfat suspendiert. Anschließend wird der pH-Wert mit 0.5 M NaOH auf 7 eingestellt und mit einem 718 Stat Titrino der Fa. Methrom mit 0.1 M NaOH auf diesem Wert gehalten. Der gebil-

25 dete gelbe voluminöse Niederschlag wird über einen G4 Filtertiegel abgesaugt, je zweimal mit eisgekühltem tridestilliertem Wasser und Ethanol gewaschen und im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet.

Aussehen: gelber Feststoff

30 Schmelzpunkt: >310 °C Zersetzung

Ausbeute: 3.0 g = 7.6 mmol = 80 %

Elementaranalyse: berechnet für  $C_7H_{16}Cl_2N_2Pt$  394.21 g/mol

	C	H	N	Cl	Pt
berechnet	21.33	4.09	7.11	17.99	49.49
gefunden	21.44	3.80	7.00		

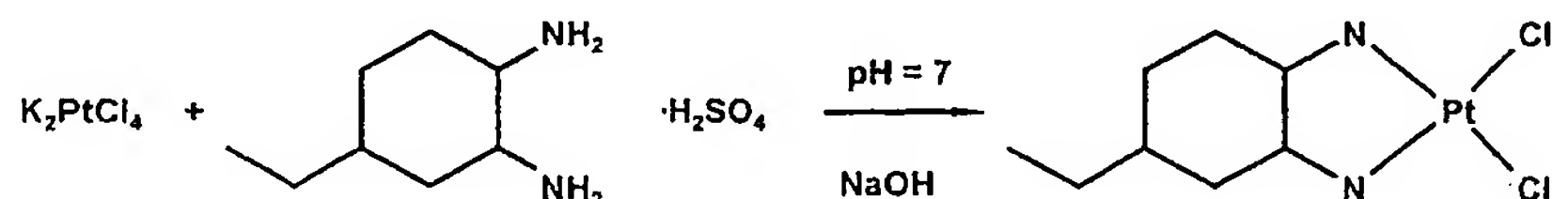
5

**IR-Spektrum** [ $370-7000\text{ cm}^{-1}$ , CsI], charakteristische Banden (in  $\text{cm}^{-1}$ ):

3273, 3197	$\nu(\text{N-H})$
2936, 2866	$\nu(\text{C-H})$
1562	$\delta(\text{N-H})$

### Synthesebeispiel 8

#### 10 (SP-4-3)-Dichloro(4-ethyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamin)platin(II)



15



Ansatz: 2.000 g = 8.32 mmol 4-Ethyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamindihydrogensulfat  
3.454 g = 8.32 mmol  $K_2PtCl_4$

20

3.454 g  $K_2PtCl_4$  werden in 50 ml tridestillierten Wasser gelöst und mit 2.000 g 4-Ethyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamindihydrogensulfat suspendiert. Anschließend wird der pH-Wert mit 0.5 M NaOH auf 7 eingestellt und mit einem 718 Stat Titrino der Fa. Methrom mit 0.1 M NaOH auf diesem Wert gehalten. Der gebil-

25 dete gelbe voluminöse Niederschlag wird über einen G4 Filtertiegel abgesaugt, je zweimal mit eiskühlem tridestilliertem Wasser und Ethanol gewaschen und im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet.

Aussehen: gelber Feststoff

Schmelzpunkt: >310 °C Zersetzung  
Ausbeute: 3.238 g = 7.93 mmol = 95 %

5	<u>Elementaranalyse:</u>	berechnet für C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Pt				408.24 g/mol
		C	H	N	Cl	Pt
	berechnet	23.54	4.44	6.86	17.37	47.79
	gefunden	23.52	4.18	6.63		

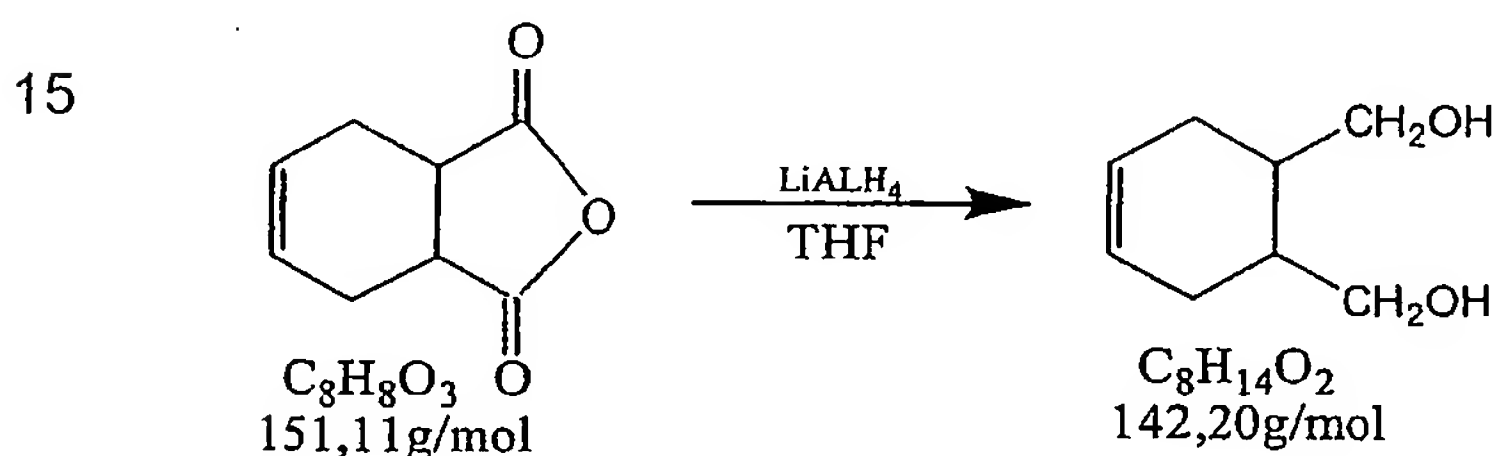
**IR-Spektrum** [370-7000 cm<sup>-1</sup>, CsI], charakteristische Banden (in cm<sup>-1</sup>):

3272, 3196	ν(N-H)
2933, 2861	ν(C-H)
1558	δ(N-H)

# 10 **Synthesebeispiel 9**

4,5-Dimethyl-1-cyclohexen (**2 Wege: Mesylat/Tosylat**)

4,5-Di(hydroxymethyl)cyclohexen



- 20 **Ansatz:** 30g = 0.2 mol cis-1,2,3,6-Tetrahydrophthalsäureanhydrid  
 45g = 1.2 mol LiAlH<sub>4</sub>  
 375 ml abs. Tetrahydrofuran

30 g cis-1,2,3,6-Tetrahydrophthalsäureanhydrid in 150 ml abs. THF werden  
 25 durch einen Tropftrichter einer Lösung von 45 g Lithiumaluminiumhydrid in 900  
 ml abs. THF zugegeben und 48 Stunden auf Rückfluß erhitzt. Danach wird das  
 Gemisch zuerst auf Raumtemperatur und dann im Eis-Kochsalz-Bad auf etwa -  
 15°C abgekühlt und die nicht verbrauchten Anteile des Hydrids vorsichtig mit  
 30 Wasser zerstört. Durch Zugabe von verdünnter Schwefelsäure werden die Sal-  
 ze gelöst und durch Zugabe von Diethylether wird die organische von der wäß-



rigen Phase getrennt.

Die organische Phase wird mit einer gesättigten  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Die Lösungsmittel d.h. Ether und THF werden im Vakuum abrotiert.

5

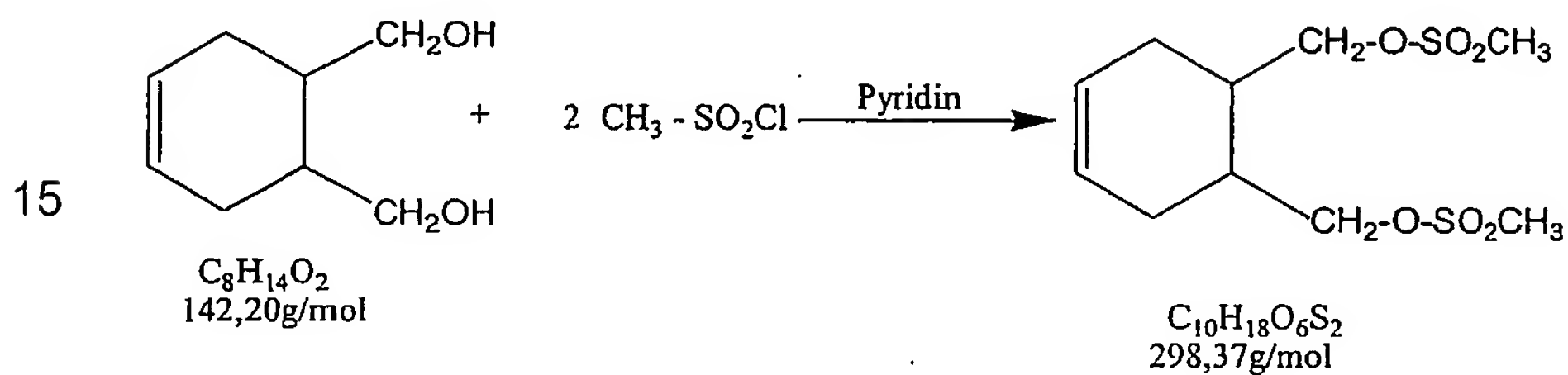
Aussehen: gelbe ölige Flüssigkeit

Ausbeute: 27g = 0.19 mol = 95,6%

### Synthesebeispiel 10

10

4,5-Di(methylsulphonat)cyclohexen



Ansatz: 28g = 0.19 mol 4,5-Di(hydroxymethyl)-1-cyclohexen

20

46g = 0.40 mol Methansulfochlorid (  $\text{Mr} = 114,55$  )

330 ml abs. Pyridin

46 g Methansulfochlorid werden in kleinen Portionen einer kalten Lösung von 28 g 4,5-Di(hydroxymethyl)-1-cyclohexen in 200 ml abs. Pyridin zugegeben.

25

Das Gemisch wird 4-5 Stunden bei einer Temperatur von 3-4°C gerührt und danach weitere 24 Stunden bei 2°C gelagert. Nach Zugabe von einem Überschuss an verdünnter Salzsäure wird die Lösung mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Phase wird mit einer gesättigten  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abrotiert.

30

Das Produkt wird anschliessend aus Methanol und Petroleumbenzin (40-60°C) umkristallisiert.

Aussehen: farblose Kristalle

m.p. : 86-87°C

Ausbeute: 39 g = 0.13 mol = 68.8%

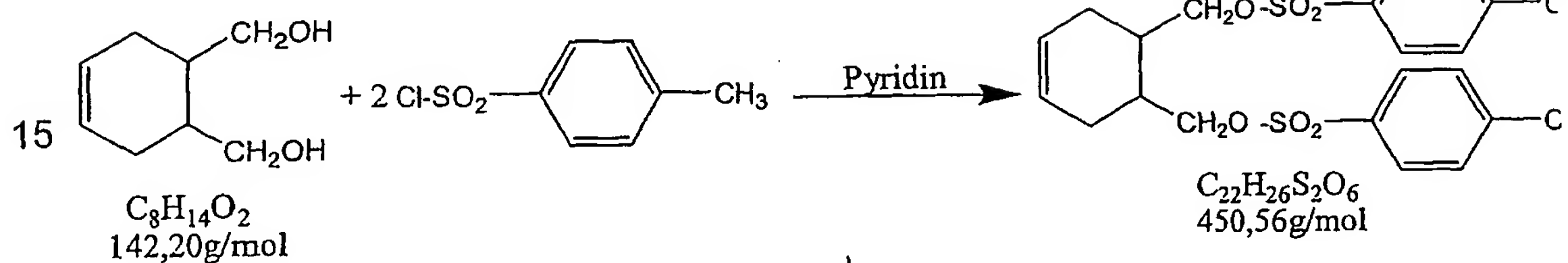
Elementaranalyse: berechnet für  $C_{10}H_{18}S_2O_6$

		C	H	O	S
5	berechnet:	40.26	6.08	32.17	21.49
	gefunden:	40.17	6.08		21.42

### Synthesebeispiel 11

10

4,5-Di(methyltosylat)cyclohexen



20

Ansatz: 30g = 0.21 mol 4,5-Di(hydroxymethyl)-1-cyclohexen  
 84g = 0.44 mol p-Toluol-4-sulfochlorid (Mr = 190,65)  
 300 ml abs. Pyridin

25 84 g p-Toluol-4-sulfochlorid in 200 ml Pyridin werden in kleinen Portionen einer kalten Lösung von 30 g 4,5-Di(hydroxymethyl)-1-cyclohexen in 60 ml abs. Pyridin zugegeben.

Das Gemisch wird 4-5 Stunden bei einer Temperatur von 3-4°C gerührt und danach weitere 24 Stunden bei 2°C gelagert. Am nächsten Tag wird das Ge-

30 misch mit 90 ml konzentrierter HCl und 180 ml Eis versetzt worauf sich ein braunes Öl bildet. Die wäßrige Phase wird zweimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die Ether-Phasen und das Ditosylat werden einmal mit Wasser danach mit einer gesättigten  $NaHCO_3$ -Lösung und anschliessend wieder mit Wasser gewaschen. Die Etherphase wird mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im

35 Vakuum abrotiert.

Aussehen: farblose Kristalle

m.p. : 93-94°C

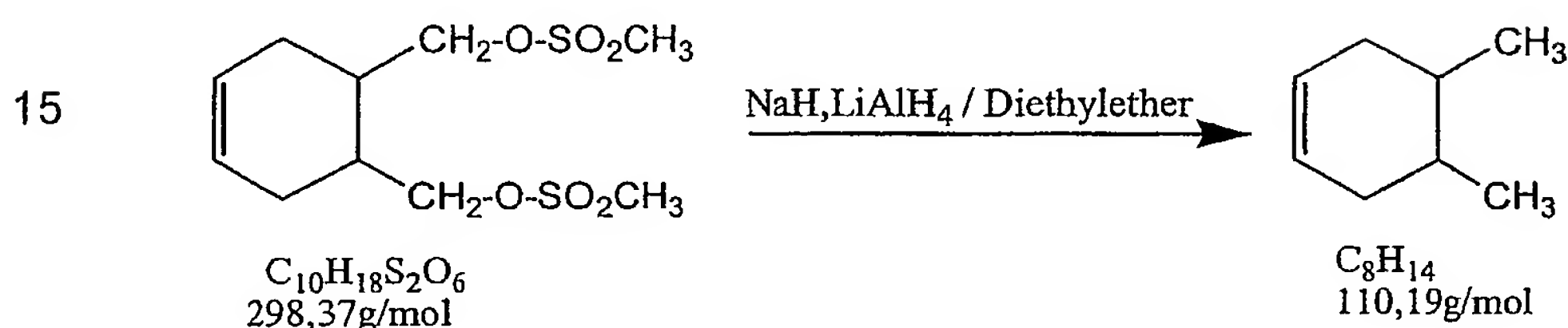
Ausbeute: 49 g = 0.11 mol = 52.4 %

Elementaranalyse: berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>S<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

5		C	H	O	S
	berechnet:	58.65	5.82	21.31	14.23
	gefunden:	58.06	5.84		13.91

## 10 Synthesebeispiel 12

4,5-Dimethyl-1-cyclohexen aus dem Di(methylsulphonat)



Ansatz: 19.0 g = 0.064 mol 4,5-Di(methansulfonat)cyclohexen

20 10.6 g = 0.28 mol LiAlH<sub>4</sub>

6.40 g = 0.27 mol NaH

11.2 g LiAlH<sub>4</sub> und 6.7 g NaH in 300 ml abs. Ether werden 30 min. auf Rückfluß erhitzt und anschliessend auf -5°C abgekühlt. 19 g des Dimesylats werden in fester Form zugegeben und die Temperatur eine Stunde auf -5°C gehalten. Danach wird das Gemisch über Nacht auf Rückfluß erhitzt.

Die Hydrid-Überschüsse werden durch Zusatz von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung zerstört und das Gemisch eine Stunde gerührt. Danach wird der Feststoff abfiltriert und mit Ether gewaschen. Die organische Phase wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und Ether wird abrotiert. Anschliessend wird das Produkt bei 123-125°C abdestilliert.

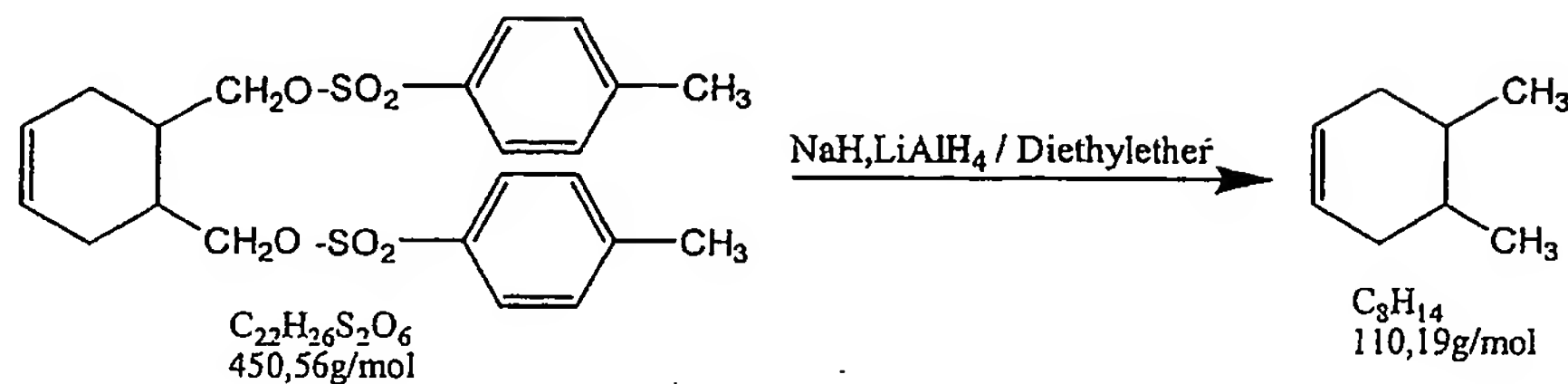
Aussehen: farblose ölige Flüssigkeit

Ausbeute: 2.3 g = 20.9 mmol = 32.6%

### Synthesebeispiel 13

4,5-Dimethyl-1-cyclohexen aus dem Di(methyltosylat)

5



10

Ansatz: 48.0 g = 0.1 mol 4,5-Di(methyltosylat)cyclohexen  
 17.0 g = 0.44 mol LiAlH<sub>4</sub>  
 10.0 g = 0.42 mol NaH

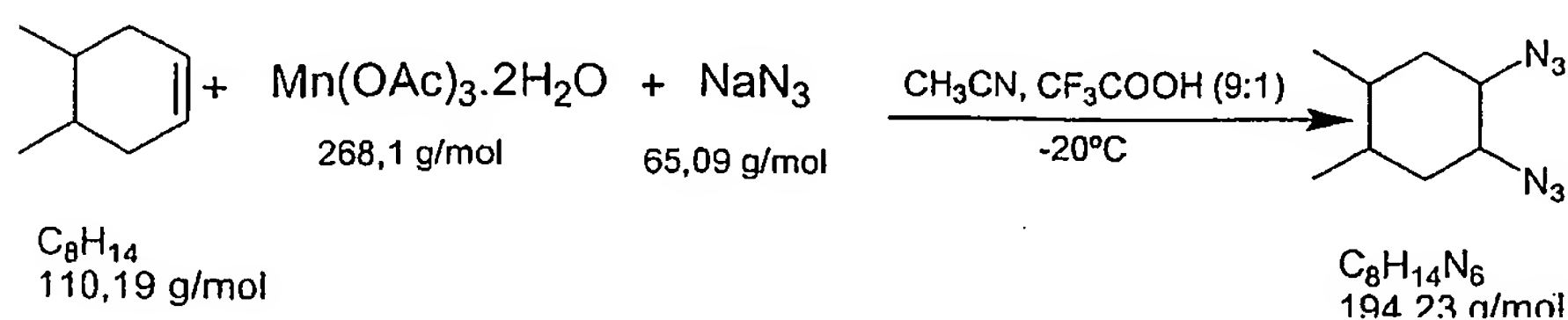
15 17 g LiAlH<sub>4</sub> und 10 g NaH in 500 ml abs. Ether werden 30 min. auf Rückfluß erhitzt und anschliessend auf -5°C abgekühlt. 48 g des Ditosylats werden in fester Form zugegeben und die Temperatur eine Stunde auf -5°C gehalten. Danach wird das Gemisch über Nacht auf Rückfluß erhitzt.

Die Hydrid-Überschüsse werden durch Zusatz von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung zerstört und das Gemisch eine Stunde gerührt. Danach wird der Feststoff abfiltriert und mit Ether gewaschen. Die organische Phase wird mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und Ether wird abrotiert. Anschliessend wird das Produkt bei 123-125°C abdestilliert.

25 Aussehen: farblose ölige Flüssigkeit  
 Ausbeute: 2.3 g = 20.9 mmol = 20.9%

### Synthesebeispiel 14

30 4,5-Dimethyl-cyclohexan-1,2-diazid



Ansatz: 1.90 g = 17.2 mmol 4,5-Dimethyl-1-cyclohexen  
 13.9 g = 51.6 mmol  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$   
 5.60 g = 86.0 mmol  $\text{NaN}_3$

- 5 1.9 g 4,5-Dimethyl-1-cyclohexen und 20 ml TFA werden bei  $-20^\circ\text{C}$  und unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre einer Suspension aus  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NaN}_3$  in 200 ml Acetonitril zugegeben. Das Gemisch wird 90 Minuten bei  $-19$  bis  $-21^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend mit einer 10%igen  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung verdünnt. Die Lösung wird dann mit 3 x 50 ml Petroleumbenzin ( $K_p = 40-60^\circ\text{C}$ ) extrahiert.
- 10 Die organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und danach mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum abrotiert.

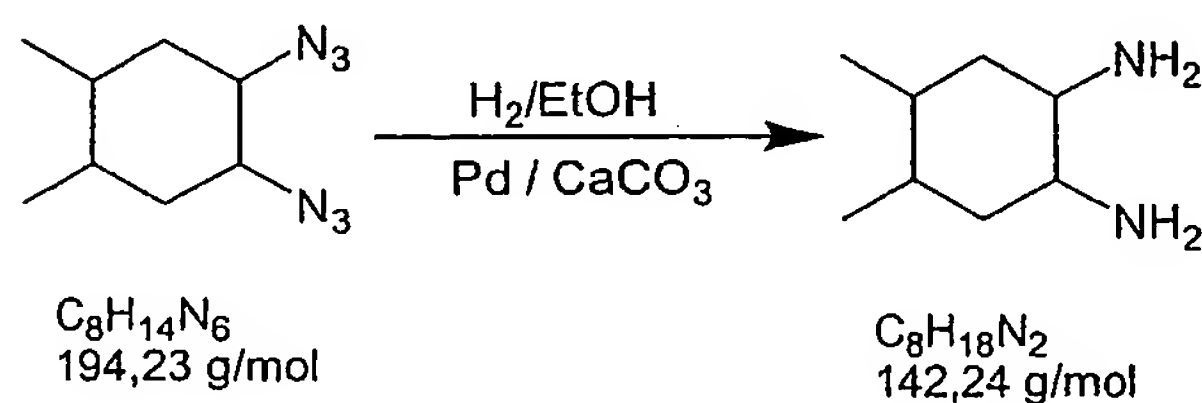
Ausbeute: 2 g = 10.3 mmol = 60 %

- 15 Aussehen: farblose Flüssigkeit

### Synthesebeispiel 15

4,5-Dimethyl-cyclohexan-1,2-diamin

20



25

Ansatz: 1.9 g = 9.8 mmol 4,5-Dimethyl-cyclohexan-1,2-diazid.  
 0.8 g  $\text{Pd} / \text{CaCO}_3$

- 1.9 g 4,5-Dimethyl-cyclohexan-1,2-diazid in 60 ml abs. Ethanol werden mit 0.8 g
- 30 Lindlar's Katalysator versetzt und in einem Autoklaven bei einem  $\text{H}_2$ -Druck von 3-3.5 bar während 45 Stunden zum Diamin reduziert. Nach Ende der Reduktion wird der Katalysator abfiltriert und Ethanol im Vakuum abrotiert.

Ausbeute: 1.34 g = 9.42 mmol = 96% 4,5-Dimethyl-1,2-cyclohexandiamin

Charakterisierung als Dihydrogensulfat:

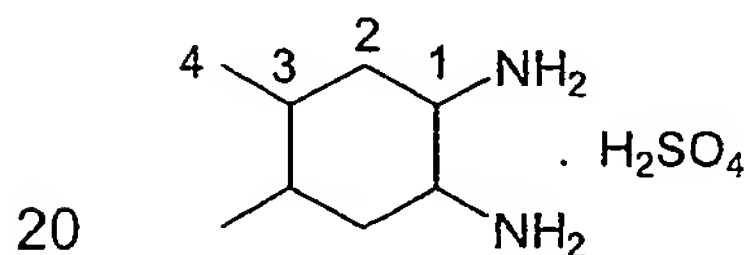
4,5-Dimethyl-cyclohexan-1,2-diamin wird mit Schwefelsäure (  $c = 3 \text{ mol/l}$  ) angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wird mit Ethanol aufgenommen und auf  $50^\circ\text{C}$  aufgewärmt. Die Verunreinigungen lösen sich auf und das weiße 4,5-Dimethyl-1,2-diaminocyclohexan-dihydrogensulfat wird über einen G4-Filtertiegel abgesaugt und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

10

Elementaranalyse: berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$

	C	H	N	O	S
berechnet:	39.98	8.39	11.66	26.63	13.34
15 gefunden:	39.15	8.55	11.23		13.43

NMR-Spektrum:



$^1\text{H}$ -NMR in  $\text{D}_2\text{O}$  :

$\delta = 0,82\text{-}0,87$  [m, 3H, H(4) u. H(4'),  $^3J_{\text{H,H}}$ ],  $1,68$  [m, 1H, H(3) u. H(3')],  $1,95$  [m, 2H, H(2) u. H(2')],  $3,34\text{-}3,4$  [m, 2H, H(1) und H(1')],  $3,47\text{-}3,54$  [m, 2H, H(2) und H(2')].

25

$^{13}\text{C}$ -NMR in  $\text{D}_2\text{O}$  :

$\delta = 10,94$  [C(4')],  $18,21$  [C(4)],  $31,61$  [C(2')],  $31,67$  [C(3')],  $32,65$  [C(3)],  $36,55$  [C(2)],  $48,71$  [C(1')],  $52,82$  [C(1)].

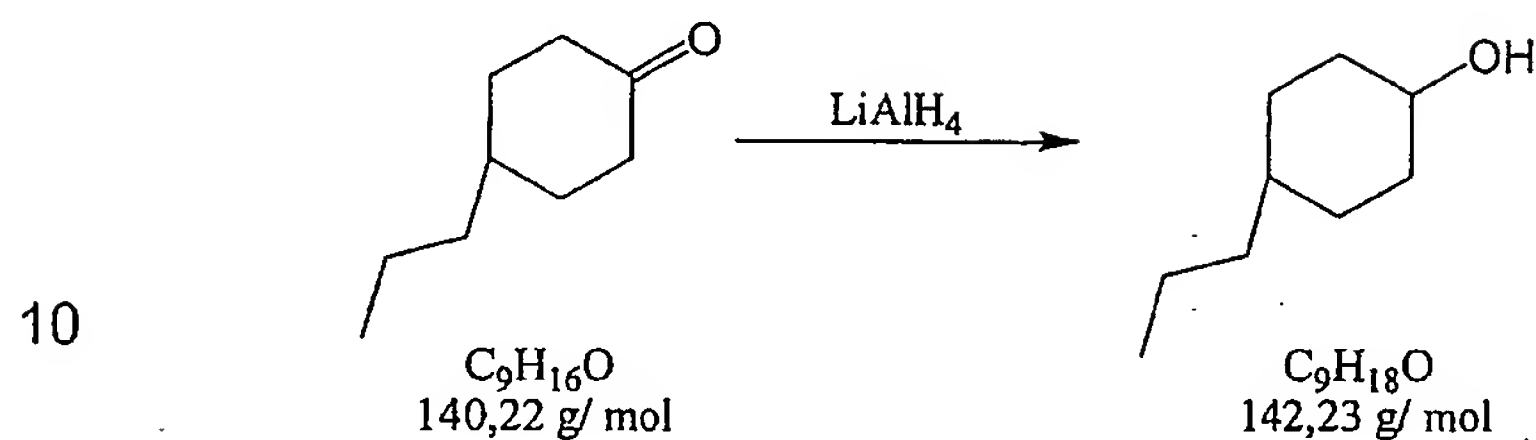
30



**Synthesebeispiel 16**

## 4-Propyl-1-cyclohexen

## 5 a) 4-Propyl-1-cyclohexanol



Ansatz: 20 g = 143 mmol 4-Propyl-1-cyclohexanon  
10 g  $\text{LiAlH}_4$

15 20 g 4-Propyl-1-cyclohexanon werden durch einen Tropftrichter und unter Argon-Atmosphäre einer gekühlten Lösung von 10 g  $\text{LiAlH}_4$  in 500 ml abs. THF langsam zugetropft.

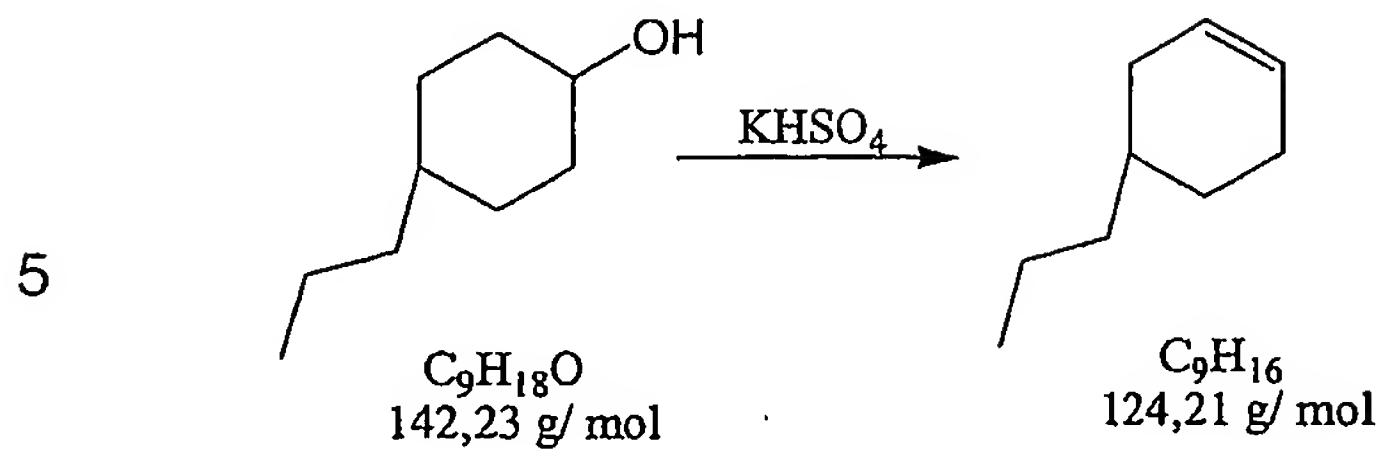
Nach Ende der Zugabe wird das Gemisch zum Rückfluß erhitzt und 48 Stunden  
20 bei dieser Temperatur gerührt. Nach Ende der Reduktion werden 500 ml Diethylether zugegeben und durch tropfenweise Zugabe von dest. Wasser die nicht umgesetzten Reste vom  $\text{LiAlH}_4$  zerstört. Danach wird das Gemisch mit 200 ml 10%ige Schwefelsäure versetzt um die anorganischen Salze zu lösen. Die Ätherphase wird dann abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit 50 ml  
25 Äther extrahiert. Die kombinierten Ätherphasen werden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, Äther und THF werden abrotiert.

Aussehen: farblose ölige Flüssigkeit

Ausbeute: 19,3 g = 135 mmol = 94%

33

## b) 4-Propyl-1-cyclohexen



Ansatz: 19.0 g = 133 mmol 4-Propylcyclohexanol  
 16.0 g  $\text{KHSO}_4$

10

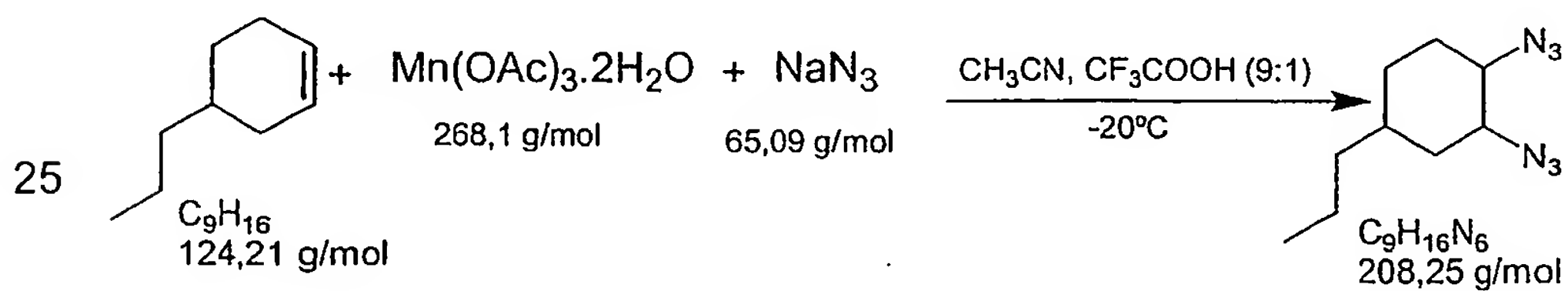
19 g 4-Propyl-1-cyclohexanol werden mit 16 g  $\text{KHSO}_4$  versetzt und eine Woche bei 70°C gerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat wird  $\text{KHSO}_4$  abfiltriert. Ethylacetat wird abgedampft und das Produkt durch fraktionierte Destillation erhalten.

15 Ausbeute: 13,7 g = 110 mmol = 83 %  
 Aussehen: farblose Flüssigkeit  
 Kp = 151-153 °C

## Synthesebeispiel 17

20

## 4-Propyl-cyclohexan-1,2-diazid



Ansatz: 4.80 g = 38.6 mmol 4-Propyl-1-cyclohexen  
 31.1 g = 116 mmol  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$   
 12.6 g = 196 mmol  $\text{NaN}_3$

30

4.8 g 4-Propyl-1-cyclohexen und 44 ml TFA werden bei -20°C und unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre einer Suspension aus  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NaN}_3$  in 440 ml Acetonitril zugegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden bei -19 bis -21°C gerührt und

anschließend mit einer 10%igen NaHSO<sub>3</sub>-Lösung verdünnt. Die farblose Lösung wird dann mit 3 x 50 ml Petroleumbenzin (Kp = 40-60°C) extrahiert.

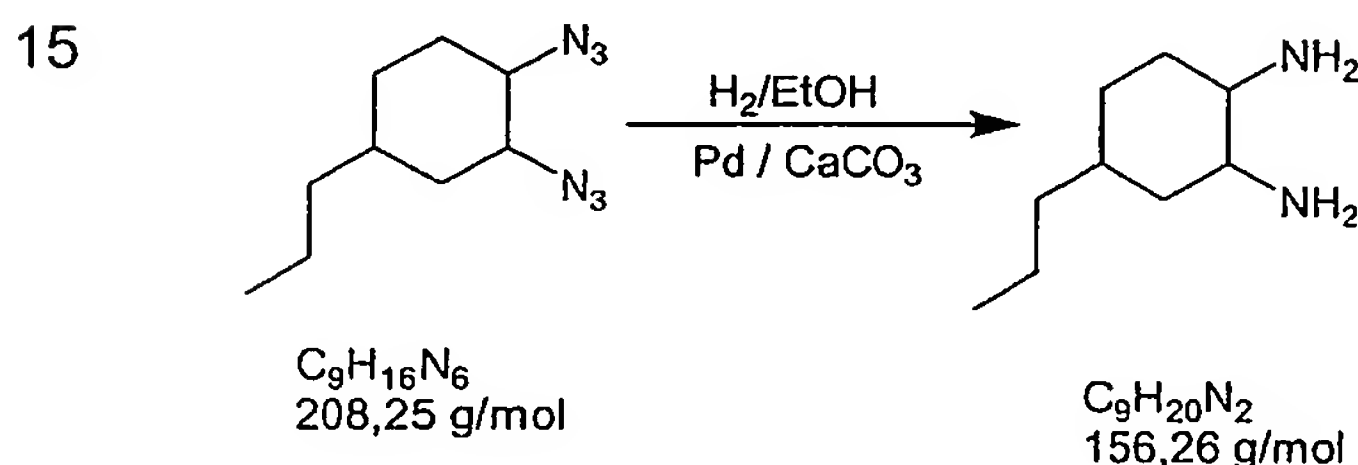
Die organischen Phasen werden mit gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und danach mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum abrotiert.

Ausbeute: 29,4 g = 163 mmol = 78,5 %

Aussehen: farblose Flüssigkeit

### Synthesebeispiel 18

#### 4-Propyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin



20

Ansatz: 4 g = 19.2 mmol 4-Propyl-cyclohexan-1,2-diazid  
 1.6 g Pd / CaCO<sub>3</sub>

4 g 4-Ethyl-cyclohexan-1,2-diazid in 60 ml abs. Ethanol werden mit 1.6 g Lindlar's Katalysator versetzt und in einem Autoklaven bei einem H<sub>2</sub>-Druck von 3 bar während 48 Stunden zum Diamin reduziert. Nach Ende der Reduktion wird der Katalysator abfiltriert und Ethanol im Vakuum abrotiert.

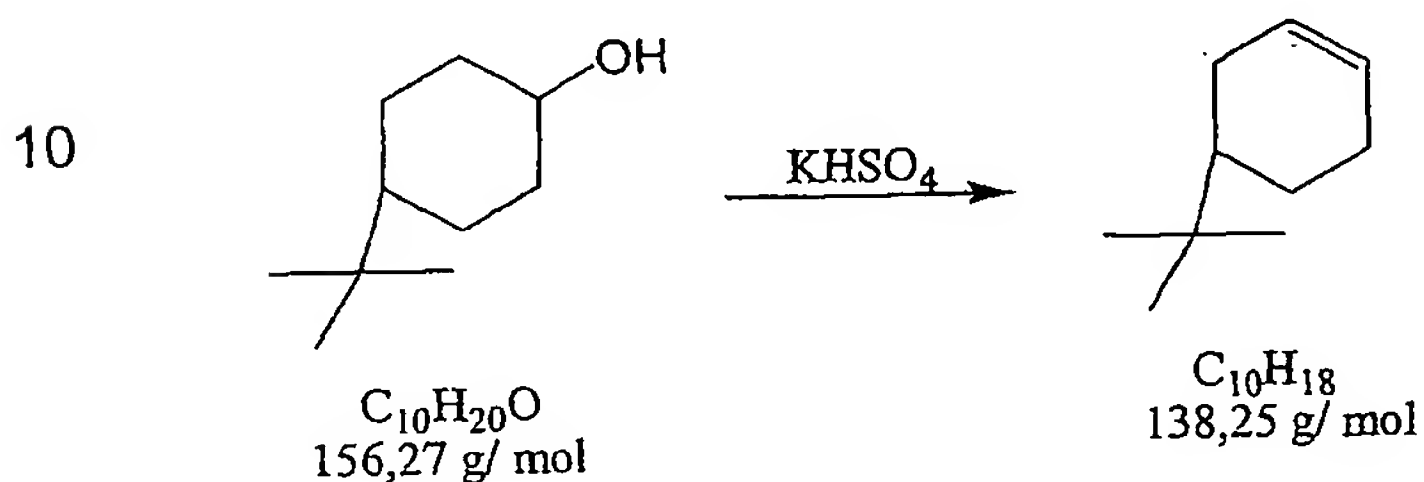
30 Charakterisierung als Dihydrogensulfat:

4-Propyl-1,2-diaminocyclohexan wird mit Schwefelsäure( c = 3 mol/l ) angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wird mit Ethanol aufgenommen und auf 50°C

aufgewärmt. Die Verunreinigungen lösen sich auf und das weiße 4-Propylcyclohexan-1,2-diamin-dihyrogensulfat wird über einen G4-Filtertiegel abgesaugt und im Vakuum über  $P_2O_5$  getrocknet.

## 5 Synthesebeispiel 19

4-t-Butyl-1-cyclohexen



15    Ansatz:        20.0 g = 120 mmol 4-Propylcyclohexanol  
                      17.0 g  $KHSO_4$

20    20 g 4-t-Butyl-1-cyclohexanol werden mit 17 g  $KHSO_4$  versetzt und eine Woche bei 95°C gerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat wird  $KHSO_4$  abfiltriert. Ethylacetat wird abgedampft und das Produkt durch fraktionierte Destillation erhalten.

Ausbeute: 11 g = 80 mmol = 65 %

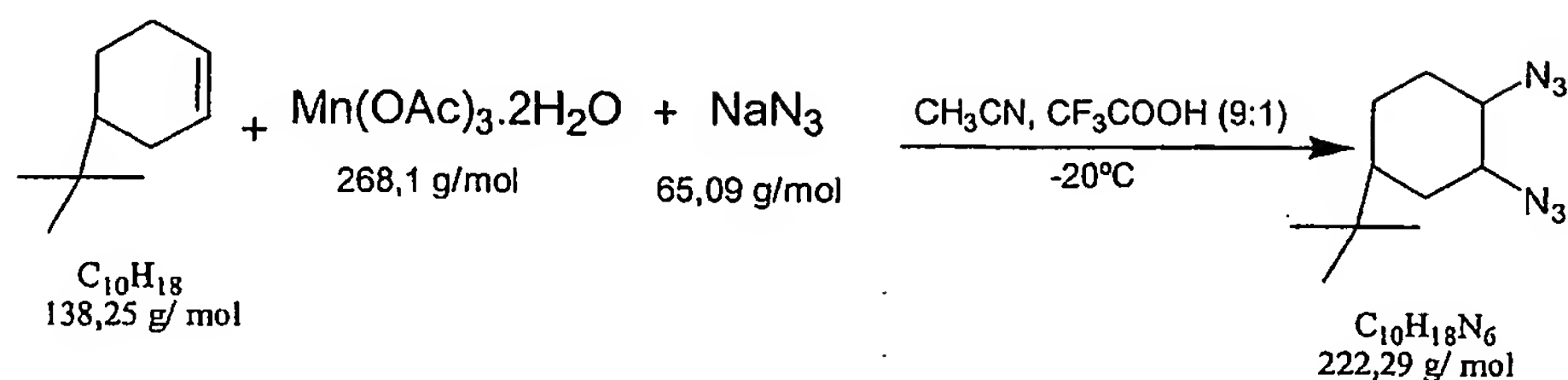
Aussehen: farblose Flüssigkeit

25     $K_p = 168-171^\circ C$

**Synthesebeispiel 20**

## 4-t-Butyl-cyclohexan-1,2-diazid

5



10

Ansatz: 5.0 g = 36 mmol 4-t-Butyl-1-cyclohexen  
 29 g = 108 mmol  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$   
 11.8 g = 180 mmol  $\text{NaN}_3$

- 15 5 g 4-t-Butyl-1-cyclohexen und 42 ml TFA werden bei  $-20^\circ\text{C}$  und unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre einer Suspension aus  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NaN}_3$  in 420 ml Acetonitril zugegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden bei  $-19$  bis  $-21^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend mit einer 10%igen  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung verdünnt. Die farblose Lösung wird dann mit 3 x 50 ml Petroleumbenzin ( $K_p = 40-60^\circ\text{C}$ ) extrahiert.
- 20 Die organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und danach mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum abrotiert.

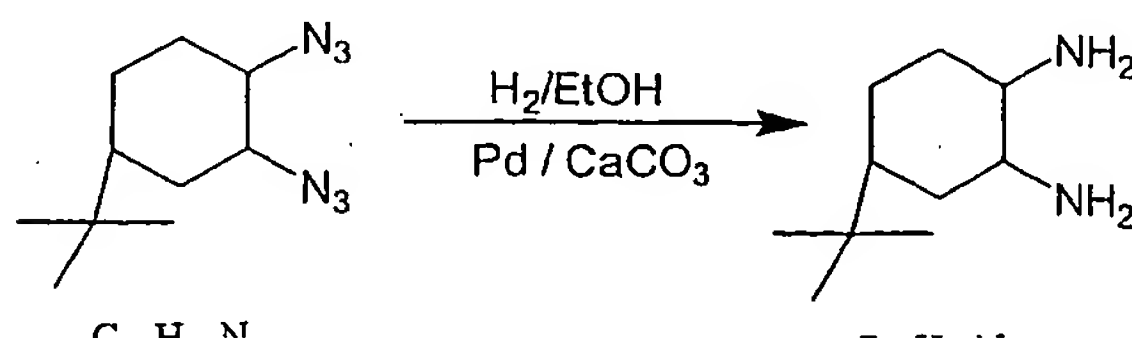
Ausbeute: 6.39 g = 28.7 mmol = 80 %

- 25 Aussehen: farblose Flüssigkeit

**Synthesebeispiel 21**

## 4-t-Butyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin

30



Ansatz: 4 g = 19.2 mmol 4-t-Butyl-cyclohexan-1,2-diazid  
1.6 g Pd / CaCO<sub>3</sub>

- 5 4 g 4-Ethyl-cyclohexan-1,2-diazid in 60 ml abs. Ethanol werden mit 1.6 g Lindlar's Katalysator versetzt und in einem Autoklaven bei einem H<sub>2</sub>-Druck von 3 bar während 48 Stunden zu Diamin reduziert. Nach Ende der Reduktion wird der Katalysator abfiltriert und Ethanol im Vakuum abrotiert.

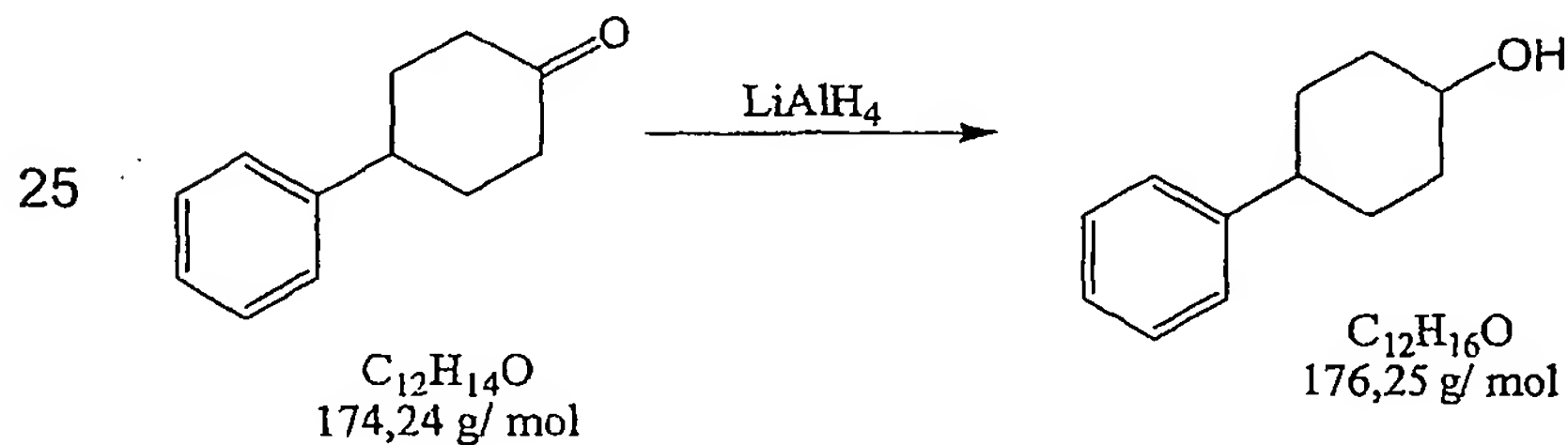
- 10 Charakterisierung als Dihydrogensulfat:

4-t-Butyl-1,2-diaminocyclohexan wird mit Schwefelsäure( c = 3 mol/l ) angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wird mit Ethanol aufgenommen und auf 50°C aufgewärmt. Die Verunreinigungen lösen sich auf und das weiße 4-t-Butyl-  
15 cyclohexan-1,2-diamin-dihydrogensulfat wird über einen G4-Filtertiegel abgesaugt und im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

### Synthesebeispiel 22

- 20 4-Phenyl-1-cyclohexen

a) 4-Phenyl-1-cyclohexanol



30

Ansatz: 20 g = 115 mmol 4-Phenyl-1-cyclohexanon  
10 g LiAlH<sub>4</sub>

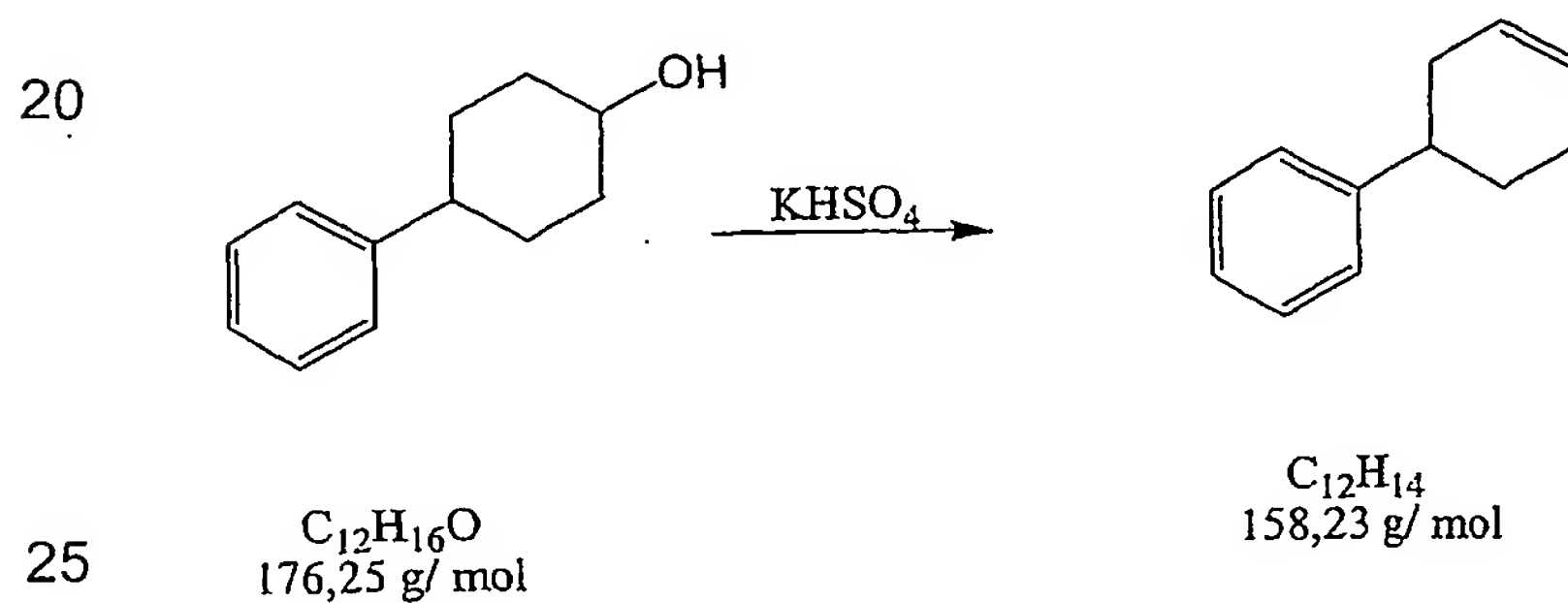
20 g 4-Phenyl-1-cyclohexanon werden durch einen Tropftrichter und unter Argon-Atmosphäre einer gekühlten Lösung von 10 g  $\text{LiAlH}_4$  in 500 ml abs. THF langsam zugetropft.

- 5 Nach Ende der Zugabe wird das Gemisch zum Rückfluß erhitzt und 48 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach Ende der Reduktion werden 500 ml Diethylether zugegeben und durch tropfenweise Zugabe von dest. Wasser die nicht umgesetzten Reste vom  $\text{LiAlH}_4$  zerstört. Danach wird das Gemisch mit 200 ml 10%ige Schwefelsäure versetzt um die anorganischen Salze zu lösen.
- 10 Die Ätherphase wird dann abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit 50 ml Äther extrahiert. Die kombinierten Ätherphasen werden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, Äther und THF werden abrotiert.

Aussehen: weißer Feststoff

- 15 Ausbeute: 18 g = 102 mmol = 89%  
Schmelzpunkt: 100,5-114,1°C

b) 4-Phenyl-1-cyclohexen



Ansatz: 18.0 g = 102 mmol 4-Phenylcyclohexanol  
16.0 g  $\text{KHSO}_4$

- 30 19 g 4-Propyl-1-cyclohexanol werden mit 16 g  $\text{KHSO}_4$  versetzt und eine Woche bei 125°C gerührt. Nach Zugabe von Ethylacetat wird  $\text{KHSO}_4$  abfiltriert. Ethylacetat wird abgedampft und das Produkt durch Vakuumdestillation erhalten.



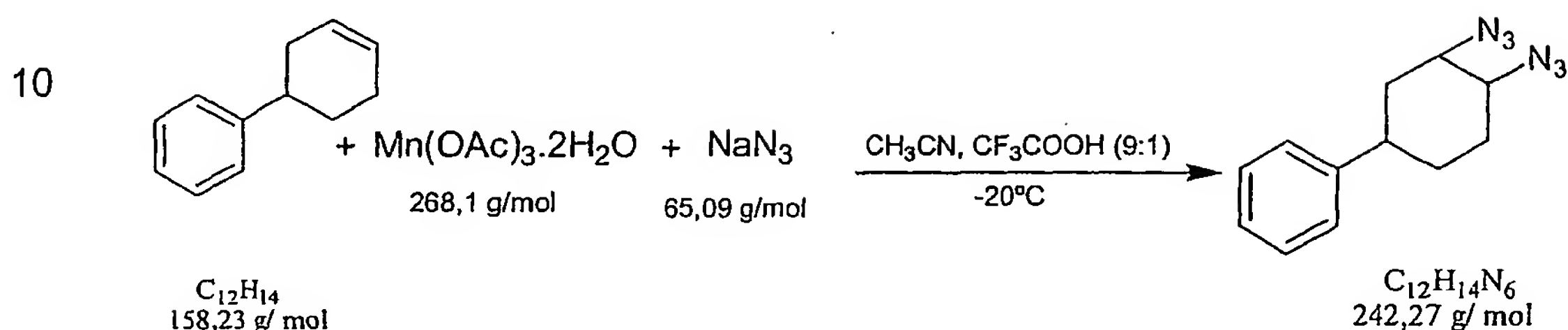
Ausbeute: 12 g = 76 mmol = 75 %

Aussehen: farblose Flüssigkeit

Kp = 56-59 °C bei 1,1-1,3 mbar

## 5 Synthesebeispiel 23

### 4-Phenyl-cyclohexan-1,2-diazid



15

Ansatz: 5.3 g = 33.5 mmol 4-Phenyl-1-cyclohexen  
 27 g = 101 mmol  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$   
 11 g = 168 mmol  $\text{NaN}_3$

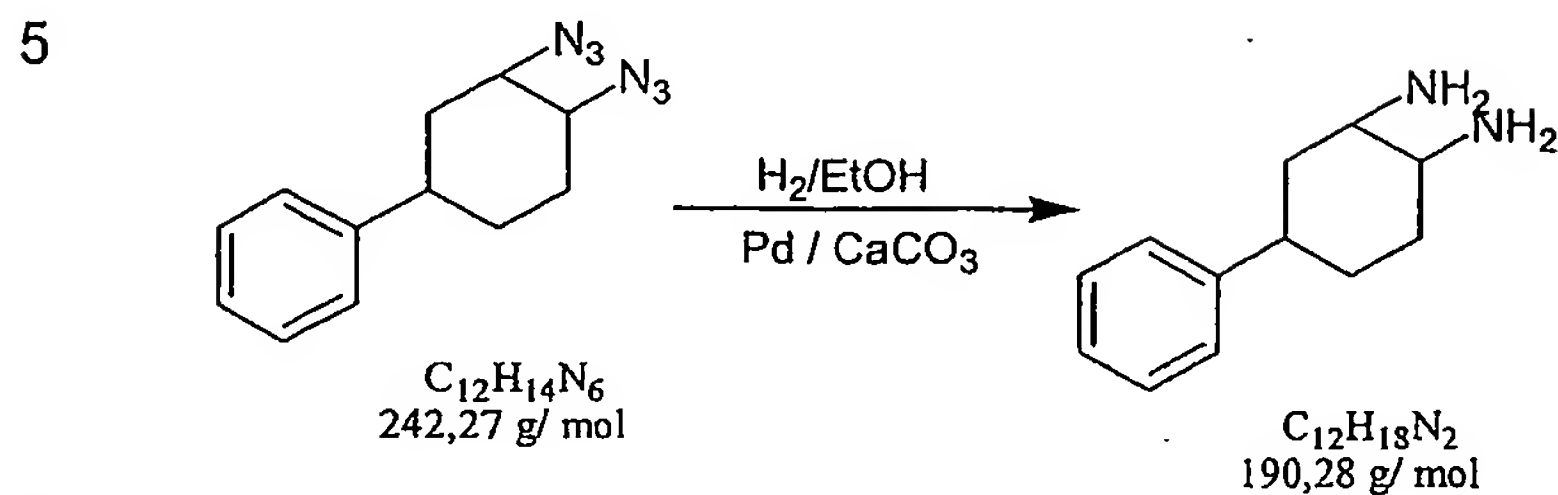
- 20 5.3 g 4-Phenyl-1-cyclohexen und 40 ml TFA werden bei  $-20^\circ\text{C}$  und unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre einer Suspension aus  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{NaN}_3$  in 400 ml Acetonitril zugegeben. Das Gemisch wird 3 Stunden bei  $-19$  bis  $-21^\circ\text{C}$  gerührt und anschließend mit einer 10%igen  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung verdünnt. Die farblose Lösung wird dann mit 3 x 50 ml Petroleumbenzin ( $K_p = 40-60^\circ\text{C}$ ) extrahiert.
- 25 Die organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und danach mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum abrotiert.

Ausbeute: 6 g = 24.8 mmol = 74 %

30 Aussehen: farblose Flüssigkeit

**Synthesebeispiel 24**

## 4-Phenyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin



Ansatz: 4 g = 19.2 mmol 4-Phenyl-cyclohexan-1,2-diazid  
1.6 g Pd / CaCO<sub>3</sub>

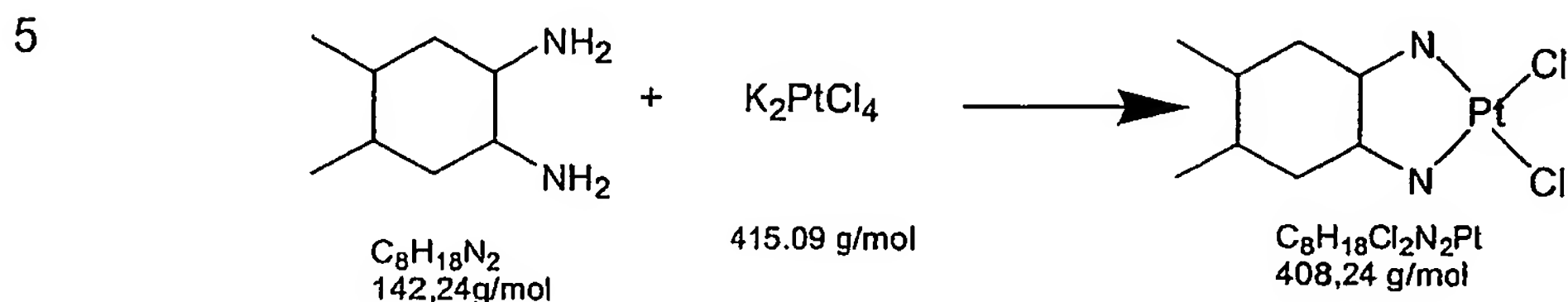
15 4 g 4-Phenyl-cyclohexan-1,2-diazid in 60 ml abs. Ethanol werden mit 1.6 g Lindlar's Katalysator versetzt und in einem Autoklaven bei einem H<sub>2</sub>-Druck von 3 bar während 48 Stunden zum Diamin reduziert. Nach Ende der Reduktion wird der Katalysator abfiltriert und Ethanol im Vakuum abrotiert.

20 Charakterisierung als Dihydrogensulfat:

4-Phenyl-1,2-diaminocyclohexan wird mit Schwefelsäure( c = 3 mol/l ) angesäuert. Der ausgefallene Feststoff wird mit Ethanol aufgenommen und auf 50°C aufgewärmt. Die Verunreinigungen lösen sich auf und das weiße 4-Phenyl-  
25 cyclohexan-1,2-diamin-dihydrogensulfat wird über einen G4-Filtertiegel abgesaugt und im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet.

## Synthesebeispiel 25

(SP-4-3)-Dichloro(4,5-dimethyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin)platin(II)



10    Ansatz:        0.60 g = 4.22 mmol 4,5-Dimethyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin  
                       1.75 g = 4.22 mmol  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$

1.75 g  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  werden in 30 ml tridestilliertem Wasser gelöst und mit 0.6 g 4,5-Dimethyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin suspendiert. Der gebildete Niederschlag  
 15 wird nach und nach über einen POR 4-Glasfiltertiegel abfiltriert und im Exsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet.

Aussehen:    gelber Feststoff

Ausbeute:    1.12 g = 2.74 mmol = 65%

20

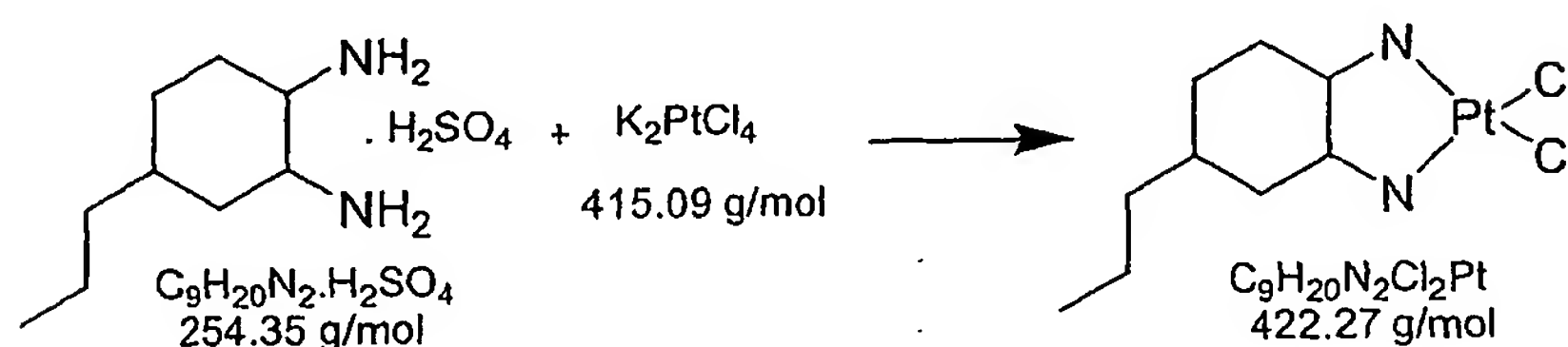
Elementaranalyse:        berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{Pt}$         408.24 g/mol

		C	H	N	Pt	Cl
	berechnet	23.54	4.44	6.86	47.79	17.37
25	gefunden	23.32	4.39	6.59	47.00	16.81

**Synthesebeispiel 26**

(SP-4-3)-Dichloro(4-propyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin)platin(II)

5



10

Ansatz: 1.53 g = 6.02 mmol 4-Propyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin-dihydrogensulfat

2.50 g = 6.02 mmol  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$

15

2.5 g  $\text{K}_2\text{PtCl}_4$  werden in 40 ml tridestilliertem Wasser gelöst und mit 1.53 g 4-Propyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin-dihydrogensulfat suspendiert. Anschließend wird der pH-Wert mit 0.5 N NaOH auf 7 eingestellt und mit 0.1 N NaOH auf diesem Wert gehalten, wobei der pH-Wert kontinuierlich mit einem pH-Meter gemessen wird. Der gebildete Niederschlag wird nach und nach über einen POR 4-Glasfiltertiegel abfiltriert und im Exsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet.

20

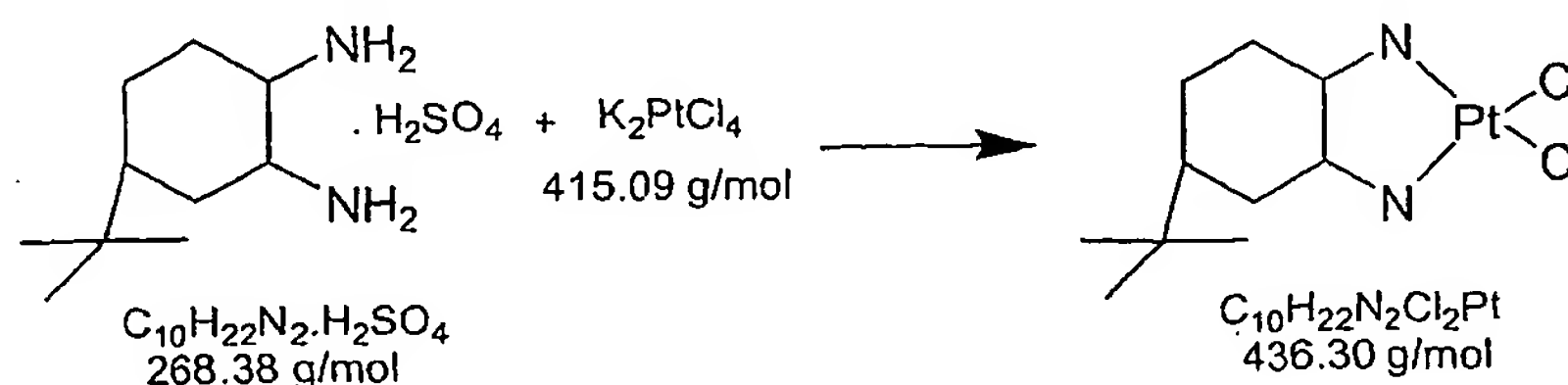
Aussehen: gelber Feststoff

25 Ausbeute: 1.83 g = 4.33 mmol = 72 %

**Synthesebeispiel 27**

(SP-4-3)-Dichloro(4-t-butyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin)platin(II)

30



Ansatz: 1.60 g = 6.02 mmol 4-t-Butyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin-  
dihydrogensulfat

2.50 g = 6.02 mmol  $K_2PtCl_4$

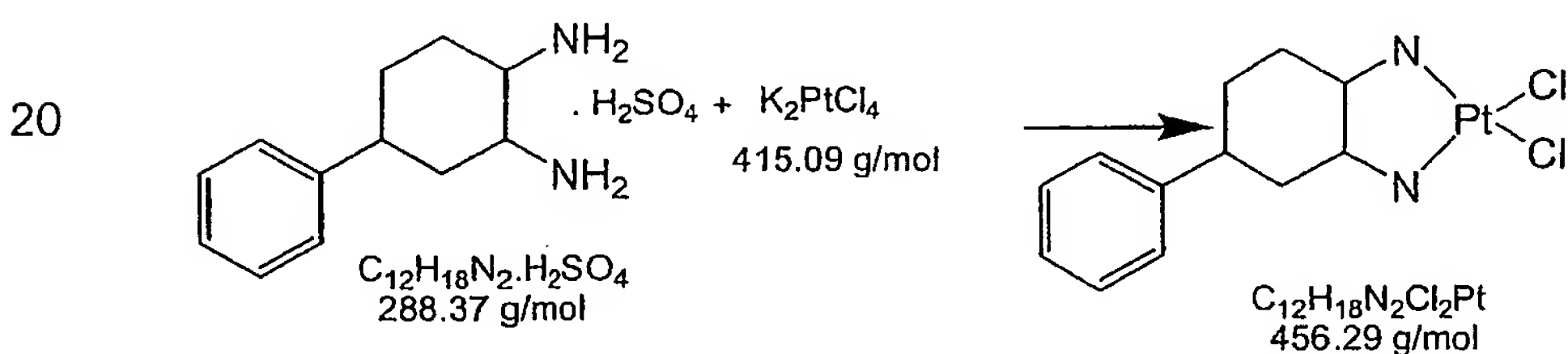
- 5 2.5 g  $K_2PtCl_4$  werden in 50 ml tridestilliertem Wasser gelöst und mit 1.6 g 4-t-Butyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin-dihydrogensulfat suspendiert. Anschließend wird der pH-Wert mit 0.5 N NaOH auf 7 eingestellt und mit 0.1 N NaOH auf diesem Wert gehalten, wobei der pH-Wert kontinuierlich mit einem pH-Meter gemessen wird. Der gebildete Niederschlag wird nach und nach über einen POR  
10 4-Glasfiltertiegel abfiltriert und im Exsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet.

Aussehen: gelber Feststoff

Ausbeute: 1.8 g = 4.12 mmol = 70 %

## 15 Synthesebeispiel 28

(SP-4-3)-Dichloro(4-phenyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin)platin(II)



Ansatz: 1.4 g = 4.82 mmol 4-Phenyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin-  
25 dihydrogensulfat

2.0 g = 4.82 mmol  $K_2PtCl_4$

- 2.0 g  $K_2PtCl_4$  werden in 40 ml tridestilliertem Wasser gelöst und mit 1.4 g 4-Phenyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin-dihydrogensulfat suspendiert. Anschließend wird der pH-Wert mit 0.5 N NaOH auf 7 eingestellt und mit 0.1 N NaOH auf diesem Wert gehalten, wobei der pH-Wert kontinuierlich mit einem pH-Meter gemessen wird. Der gebildete Niederschlag wird nach und nach über einen  
30 POR 4-Glasfiltertiegel abfiltriert und im Exsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet.

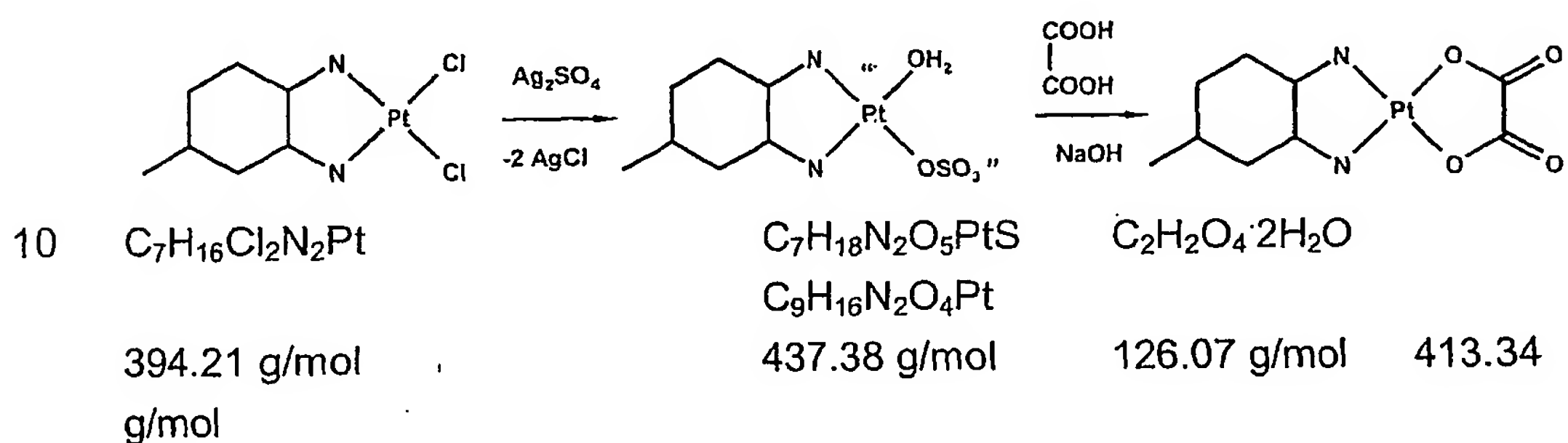
Aussehen: gelber Feststoff

Ausbeute: 1.2 g = 2.63 mmol = 55%

5

### Beispiel 1

#### (SP-4-3)-(4-Methyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamin)oxalatoplatin(II)



- 15    Ansatz:      0.8036 g = 2.039 mmol (4-Methyl-*trans*-dach)PtCl<sub>2</sub>  
                      0.623 g = 2.00 mmol Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
                      0.193 g = 1.531 mmol Oxalsäuredihydrat  
                      3 ml 0.5 M NaOH

- 20    0.8036 g (4-Methyl-*trans*-dach)PtCl<sub>2</sub> werden in 30 ml tridestilliertem Wasser gut suspendiert. Dann werden 0.6433 g Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fest zugegeben und der Ansatz 2 Tage lang unter Lichtschutz gerührt.

- 25    Das ausgefallene AgCl wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Vom Rückstand werden 70 mg für die Elementaranalyse und NMR-Spektroskopie entnommen. Zu 669 mg = 1.53 mmol Aqua(4-methyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamin)sulfatoplatin(II) werden 0.193 g Oxalsäuredihydrat und 3 ml 0.5 M NaOH zugegeben und über Nacht gerührt. Der weiße Feststoff wird über einen G4-Glasfiltertiegel abfiltriert und im Vakuumexsiccator
- 30    über Phosphorpentoxid getrocknet.

#### Aqua(4-methyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamin)sulfatoplatin(II)

Aussehen      gelber Feststoff

- 35    Ausbeute      0.739 g = 1.690 mmol = 85%

Elementaranalyse: berechnet für  $C_7H_{18}N_2O_5PtS \cdot 0.2 \cdot H_2SO_4$  437.38 g/mol

	C	H	N	O	Pt	S
berechnet	18.40	4.06	6.13	20.31	42.69	8.52
gefunden	18.54	3.99	5.94			
gefunden	18.57	4.03	5.95			

**(SP-4-3)-(4-Methyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamin)oxalatoplatin(II)**

- Aussehen weißer Feststoff
- 5 Schmelzpunkt >270°C Zersetzung
- Ausbeute 0.310 g = 0.75 mmol = 50%

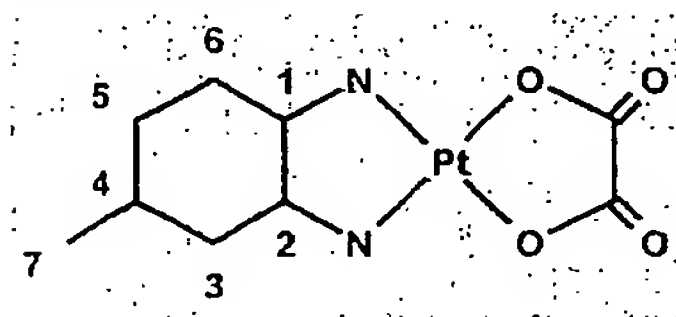
Elementaranalyse: berechnet für  $C_9H_{16}N_2O_4Pt$  411.33 g/mol

	C	H	N	O	Pt
berechnet	26.28	3.92	6.81	15.48	47.20
gefunden	26.33	3.67	6.62		
gefunden	26.30	3.70	6.60		

- 10 **IR-Spektrum** [370-7000  $cm^{-1}$ , CsI], charakteristische Banden (in  $cm^{-1}$ ):

3243	$\nu(N-H)$
2948, 2873	$\nu(C-H)$
1668	$\nu_{as}(C=O)$
1663	$\delta(N-H)$

**NMR-Spektren:**



- 15  **$^1H$ -NMR-Spektrum** in  $H_2O/D_2O$  9/1:

$\delta = 0.75 - 0.87$  [mm, 1H, H(5)], 0.83 [d, 3H, H(7),  $^3J_{H,H} = 6.60$  Hz], 0.88 - 0.99 [m, 1H, H(3)], 1.19 - 1.40 [m, 2H, H(4), H(6)], 1.41 - 1.51 [m, 1H, H(5)], 1.86 - 1.97 [m, 2H, H(6) und H(3)], 2.18 - 2.41 [m, 2H, H(1) und H(2)], 3.50 - 3.60 [mm, 2H, H(1') und H(2')], 5.03  $NH_2$ , 5.73  $NH_2$ .

20

- $^{13}C$ -NMR-Spektrum** in  $H_2O/D_2O$  9/1:

$\delta = 17.1$  [C(7')], 20.4 [C(7)], 26.9 [C(6')], 27.4 [C(4')], 29.7 [C(5')], 31.0 [C(6)], 31.3 [C(4)], 32.6 [C(5)], 39.8 [C(3')], 39.9 [C(3)], 62.4 - 62.4 [4C, C(1), C(2), C(1') und C(2')], 168.7 [2C, C=O].

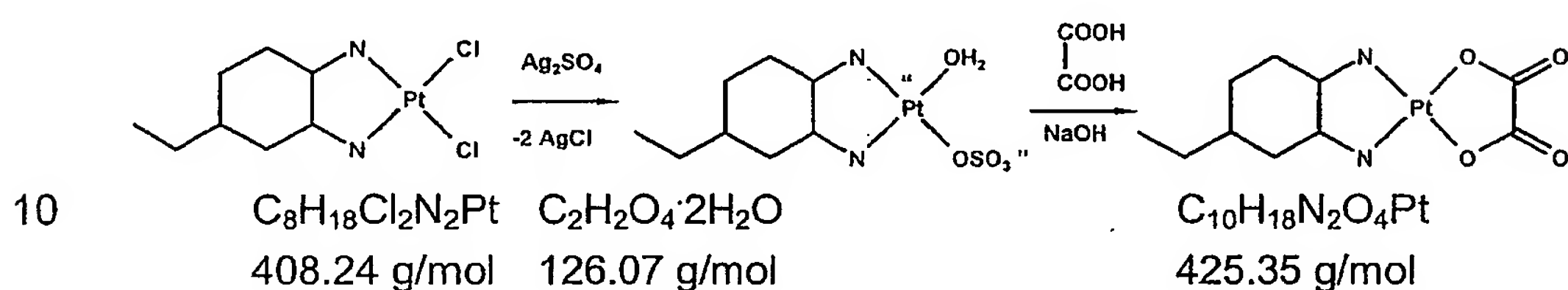


$^{15}\text{N}$ -Signal aus dem  $^{15}\text{N}, ^1\text{H}$ -COSY-Spektrum in  $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$  9/1:

$\delta = -34.58/5.73$  [NH<sub>2</sub>].

## 5 Beispiel 2

### (SP-4-3)-(4-Ethyl-*trans*-cyclohexan-1,2-diamin)oxalatoplatin(II)



15

Ansatz:                      0.8052 g = 1.972 mmol (4-Ethyl-*trans*-dach)PtCl<sub>2</sub>  
                                     0.584 g = 1.87 mmol Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
                                     0.248 g = 1.972 mmol Oxalsäuredihydrat  
                                     4 ml 0.5 M NaOH

20

0.8052 g (4-Ethyl-*trans*-dach)PtCl<sub>2</sub> werden in 30 ml tridestilliertem Wasser gut suspendiert. Dann werden 0.584g Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fest zugegeben und der Ansatz 5 Tage lang unter Lichtschutz gerührt. Das ausgefallene AgCl wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Zum Rückstand werden 0.248 g Oxalsäuredihydrat und 4 ml 0.5 M NaOH zugegeben und über Nacht gerührt. Der weiße Feststoff wird über einen G4-Glasfiltertiegel abfiltriert und im Vakuumexsiccator über Phosphorpentoxid getrocknet.

25

Aussehen                      weißer Feststoff  
Schmelzpunkt                >290°C Zersetzung  
Ausbeute                      0.170 g = 1.48 mmol = 72%

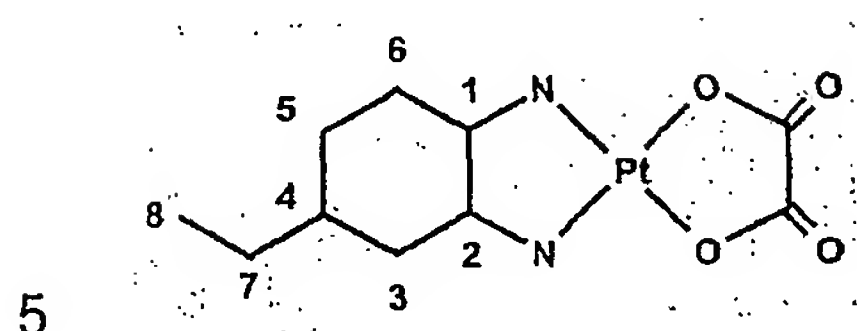
30

<u>Elementaranalyse:</u>	berechnet für C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> Pt				425.35 g/mol
	C	H	N	O	Pt
berechnet	28.24	4.27	6.59	15.05	45.87
gefunden	28.00	4.02	6.75		

**IR-Spektrum** [370-7000 cm<sup>-1</sup>, CsI], charakteristische Banden (in cm<sup>-1</sup>):

47

3100	$\nu(\text{N-H})$
2960, 2934, 2861	$\nu(\text{C-H})$
1706	$\nu_{\text{as}}(\text{C=O})$
1665	$\delta(\text{N-H})$

**NMR-Spektren:** **$^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in  $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$  9/1:**

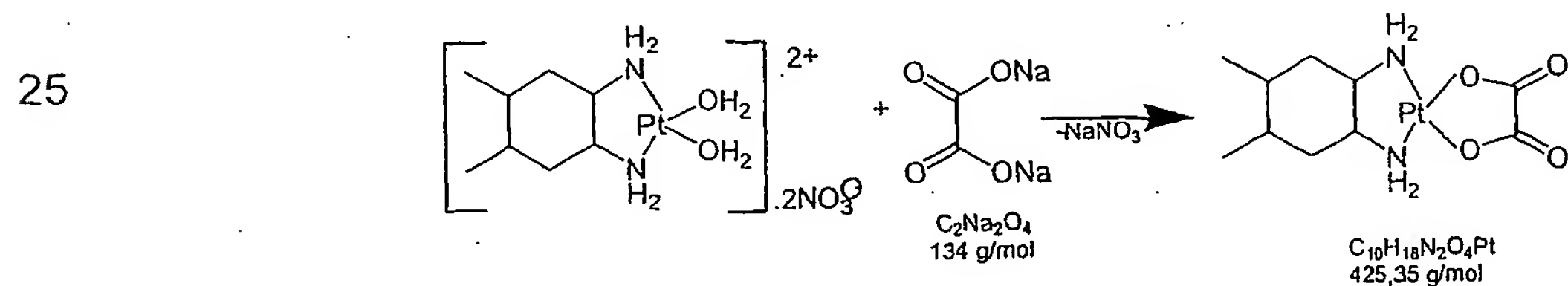
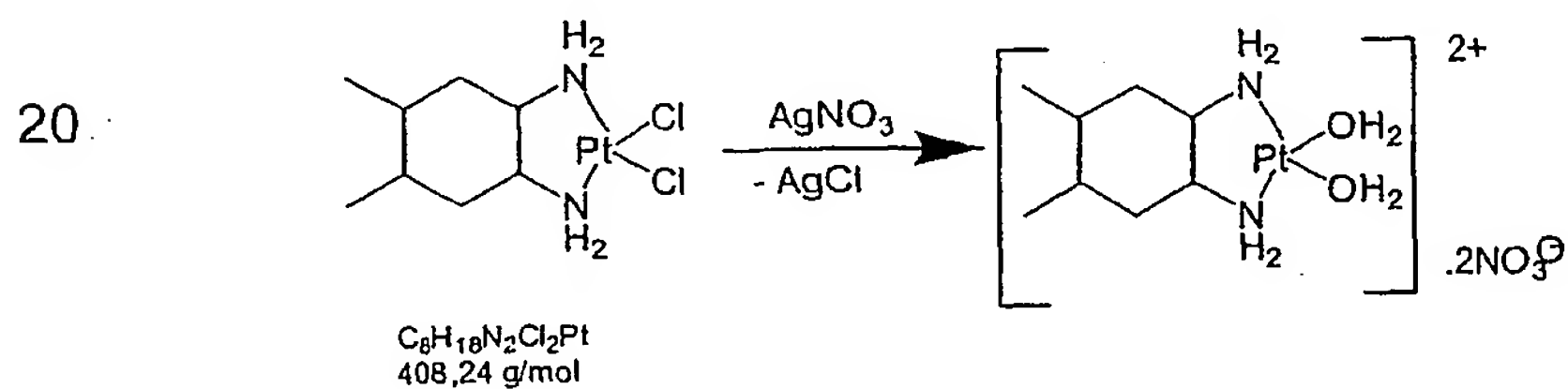
10  $\delta = 0.69 - 0.85$  [m, 1H, H(5)],  $0.75$  [t, 3H, H(8),  $^3J_{\text{H,H}} = 7.09$  Hz],  $0.86 - 0.99$  [m, 1H, H(3)],  $1.07 - 1.31$  [m, 4H, H(4), H(6), H(7)],  $1.49 - 1.60$  [m, 1H, H(5)],  $1.89 - 2.03$  [m, 2H, H(6) und H(3)],  $2.21 - 2.41$  [m, 2H, H(1) und H(2)],  $5.75$   $\text{NH}_2$ .

 **$^{13}\text{C}$ -Signale aus dem  $^{13}\text{C}, ^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum in  $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$  9/1:**

15  $\delta = 11.1$  [C(8)],  $27.9$  [C(7)],  $30.1$  [C(5)],  $30.8$  [C(6)],  $37.5$  [C(3)],  $37.9$  [C(4)],  $62.5$  [2C, C(1), C(2)].

**Beispiel 3**

(SP-4-3)-(4,5-Dimethyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin)oxalatoplatin(II)



Ansatz: 600 mg = 1.47 mmol Dichloro(4,5-dimethyl-cyclohexan-1,2-diamin)platin(II)

480 mg = 2.82 mmol AgNO<sub>3</sub>

5 127 mg = 1.41 mmol Oxalsäure

2.80 ml = 2.80 mmol 1 N NaOH

600 mg Dichloro(4,5-dimethyl-cyclohexan-1,2-diamin)platin(II) werden in 70 ml tridestilliertem Wasser suspendiert, mit 480 mg Silbernitrat versetzt und einen  
10 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Das Ausgefallene Silberchlorid wird über einen POR 4-Glasfiltertiegel abfiltriert.

127 mg Oxalsäure werden in 2.8 ml NaOH gelöst, und mit der obigen, auf die Hälfte eingeeengten Lösung versetzt. Das Gemisch wird 4 Stunden bei Raum-  
15 temperatur gerührt. Das entstandene Produkt wird über einen POR 4-Glasfiltertiegel abgesaugt und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Aussehen: weißer Feststoff

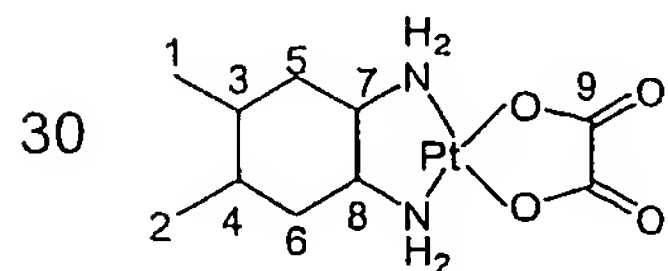
Ausbeute: 290 mg = 0.68 mmol = 48%

20

Elementaranalyse: berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pt 425.35 g/mol

	C	H	N	O	Pt
Berechnet:	28.24	4.27	6.59	15.05	45.87
25 Gefunden:	28.11	4.02	6.41		

NMR-Spektrum:



<sup>1</sup>H-NMR in D<sub>2</sub>O :

$\delta = 0,71-0,73$  [d, 3H, H(1)],  $0,8-0,82$  [d, 3H, H(2)],  $1,43-1,49$  [m, 1H, H(3) u. H(4)],  $1,65-1,70$  [m, 2H, H(5) od. H(6)],  $1,79-1,84$  [m, 2H, H(5) od. H(6)],  $2,28-2,36$  [m, 1H, H(7) od. H(8)],  $2,45-2,52$  [m, 1H, H(8) od. H(9)].

5

$^{13}\text{C}$ -NMR in  $\text{D}_2\text{O}$  :

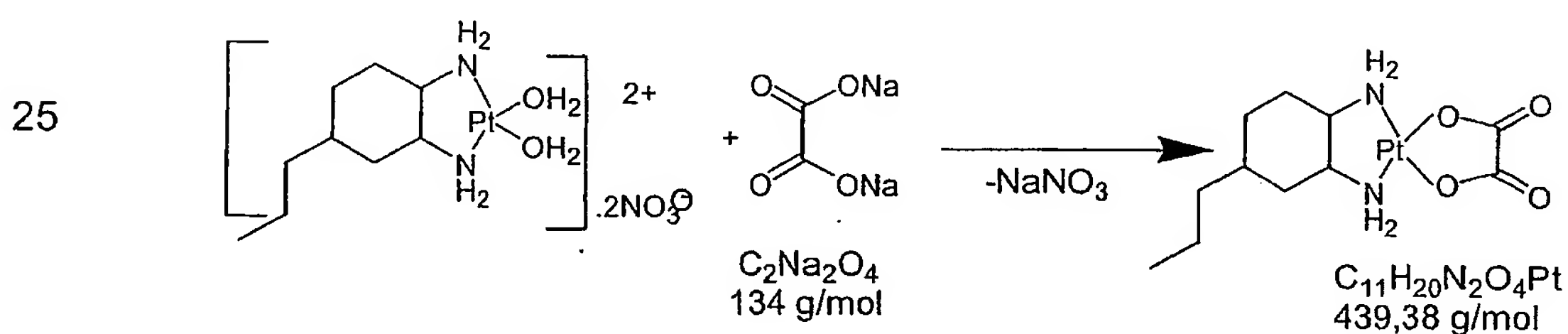
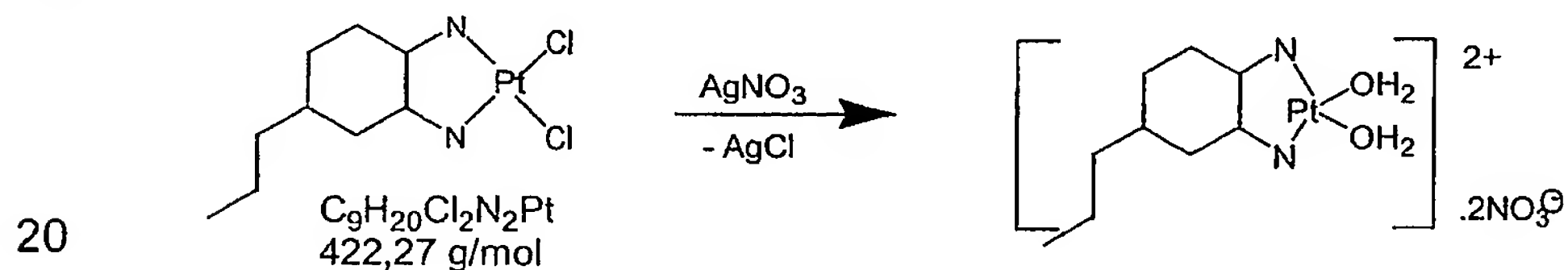
$\delta = 11,44$  [(C1)],  $17,94$  [C(2)],  $32,61$  [(C3)],  $33,85$  [C(4)],  $33,89$  [(C5)],  $38,25$  [(C6)],  $58,15$  [C(7) u. C(8)],  $62,81$  [C(7) u. C(8)],  $168,71$  [C(9)].

10

#### Beispiel 4

(SP-4-3)-(4-Propyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin)oxalatoplatin(II)

15



30

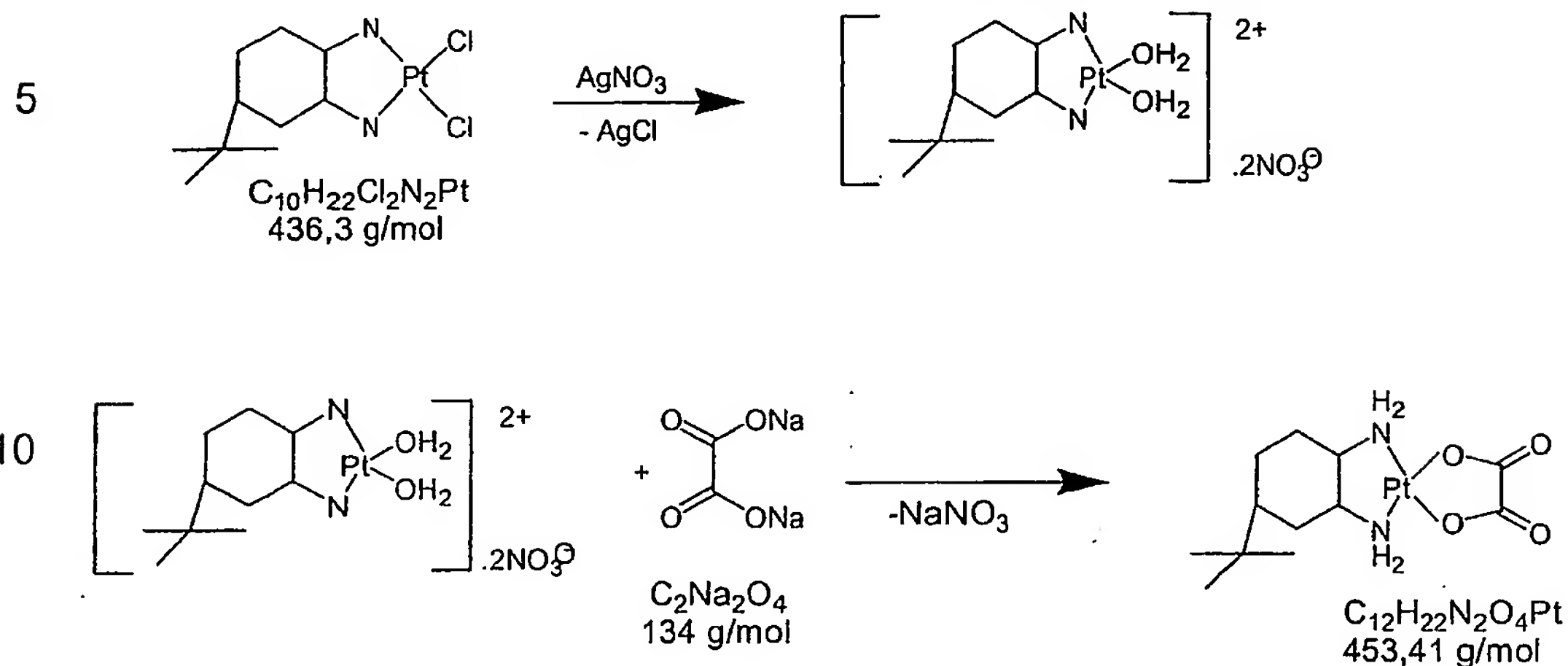
Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 3 aus dem Dichlorokomplex.

Elementaranalyse: berechnet für  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$  439.38 g/mol

		C	H	N
35	Berechnet:	30.07	4.59	6.37
	Gefunden:	29.78	4.67	6.45

**Beispiel 5:**

(SP-4-3)-(4-t-Butyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin)oxalatoplatin(II)



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 3 aus dem Dichlorokomplex.

15

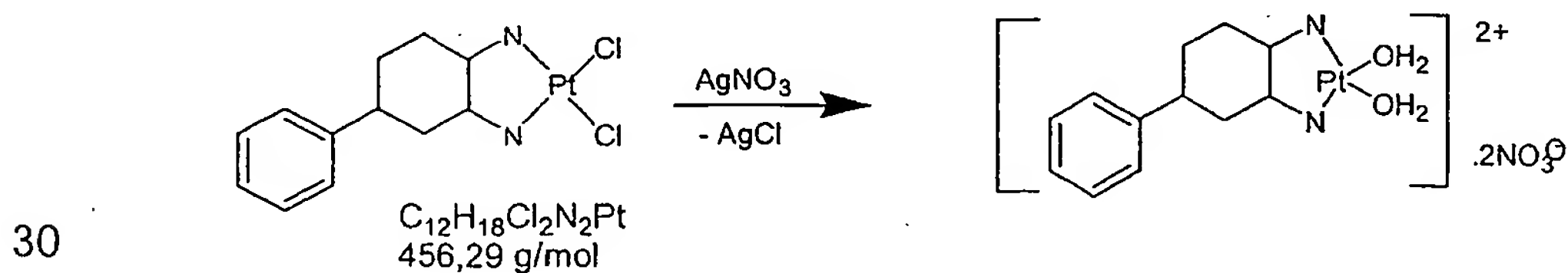
Elementaranalyse: berechnet für  $C_{12}H_{22}N_2O_4Pt$  453.41 g/mol

	C	H	N
Berechnet:	31.79	4.89	6.18
20 Gefunden:	31.61	4.72	6.12

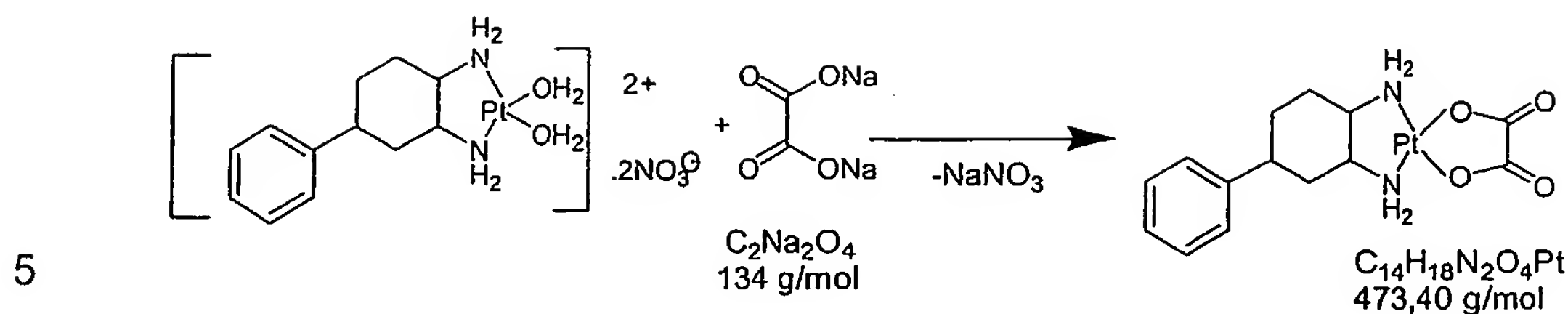
**Beispiel 6:**

(SP-4-3)-(4-Phenyl-trans-cyclohexan-1,2-diamin)oxalatoplatin(II)

25



51



Die Synthese erfolgt analog zu Beispiel 3 aus dem Dichlorokomplex.

10

Elementaranalyse:	berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$			473.40 g/mol
	C	H	N	
Berechnet:	35.52	3.83	5.92	
Gefunden:	35.28	3.71	5.82	

### 15 Durchführung der Racematspaltung:

Die Trennung der Enantiomere der Diamine der Synthesebeispiele 3, 6, 15, 18, 21 und 24 kann z. B. durch Salzbildung mit Weinsäure durchgeführt werden. Dazu wird entweder (R,R)- oder (S,S)-Weinsäure (je nachdem, welches Enantiomer des Diamins bevorzugt isoliert werden soll) in Wasser gelöst und bei einer Temperatur von  $< 70^\circ\text{C}$  wird das Diamin dazugegeben. Nach der vollständigen Zugabe des Diamins wird Eisessig zugegeben, und anschließend wird die Mischung auf  $5^\circ\text{C}$  abgekühlt. Das ausgefallene Salz wird abfiltriert und getrocknet. Durch Zugabe von Natronlauge und anschließende Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel kann das freigesetzt und gewonnen werden.

20

25

Alternativ kann auch anstelle von Weinsäure die O,O-Dibenzoylweinsäure verwendet werden und man arbeitet dann in einem Wasser/Aceton-Gemisch.

30 Die erhaltenen enantiomerenreinen Diamine werden danach analog den Synthesebeispielen 7, 8, 25, 26, 27 und 28 zu den Dichloroplatinkomplexen und diese dann nach Aktivierung mit Silbernitrat oder Silbersulfat analog zu den Beispielen 1-6 mit Oxalsäure oder Natriumoxalat zu den Oxalatokomplexen umgesetzt.

### Zytotoxizitätstests

Die Zytotoxizität der Verbindungen nach Beispiel 1 und 2 wurde unter Verwen-  
5 dung der nachstehenden Zelllinien 41M, CH1 und SW480 getestet. Dabei wur-  
de folgende Vorgehensweise gewählt:

Die proliferationshemmende Aktivität von Oxaliplatin und dessen Derivaten  
10 [(*trans*-S,S-chxn)Pt(ox)], [(4-Methyl-*trans*-chxn)Pt(ox)] und [(4-Ethyl-*trans*-  
chxn)Pt(ox))] wurde vergleichend an 3 humanen Tumorzelllinien im Mikrokultur-  
Tetrazolium-Test (MTT-Assay) bei kontinuierlicher Wirkstoffexposition (96 h)  
untersucht. Hierzu wurden adhärente Monolayer-Kulturen folgender Zelllinien:  
41M (Adenokarzinom des Ovars), CH1 (Adenokarzinom des Ovars), SW480  
(Adenokarzinom des Kolons; primäre Resistenz gegen Cisplatin) verwendet.

15

**Kulturbedingungen:** die Zellen wurden in 75 cm<sup>2</sup>-Kulturflaschen bei 37 °C und  
feuchter Atmosphäre (5 % CO<sub>2</sub>) gehalten. Als Kulturmedium wurde Minimal Es-  
sential Medium (MEM) mit 2 mmol/l l-Glutamin, 1 mmol/l Natriumpyruvat, 50  
IU/ml Penizillin, 50 µg/ml Streptomycin und 10 % hitzeinaktiviertem fetalem Rin-  
20 derserum verwendet.

**Testdurchführung:** Zellsuspensionen wurden aus subkonfluenten Kulturen  
durch Behandeln mit Trypsin gewonnen und in definierter Dichte in 96-well-  
Mikrokulturplatten angesät. Die Ausgangsdichte wurde so gewählt, dass für die  
25 gesamte Testdauer ein exponentielles Wachstum der Kulturen gewährleistet  
war. Diese betrug für die Zelllinie 41M  $4 \cdot 10^4$  Zellen/ml, für CH1  
 $1.25 \cdot 10^4$  Zellen/ml und für SW480  $1.5 \cdot 10^4$  Zellen/ml. Die Platten wurden 24 h  
bei Standardbedingungen inkubiert, um ein Festsetzen der Zellen zu erreichen.  
Anschließend wurden die zu testenden Verbindungen in zehnstufigen Konzent-  
30 rationsreihen im Kulturmedium (ohne Zugabe von organischen Lösungsmitteln  
oder Lösevermittlern) in die Platten eingebracht und für die gesamte Testdauer  
(96 h) belassen. Pro Experiment wurde jede Konzentration an acht Mikrokultu-  
ren der selben Zelllinie getestet. Am Ende des Experiments wurde jeweils die  
Anzahl der lebenden Zellen in den Mikrokulturen mittels der MTT-  
35 Farbstoffreaktion im Verhältnis zu unbehandelten Kontrollkulturen spektralpho-  
tometrisch (bei 550 nm) bestimmt. Gleichmaßen wurde zu Beginn der Wirk-  
stoffexposition die Anzahl der lebenden Zellen in parallel angesetzten Mikrokul-  
turplatten quantifiziert. Die Testung von [(*trans*-S,S-chxn)Pt(ox)] und dem Ra-



cemat wurde einmal, alle übrigen Experimente wurden je dreimal durchgeführt.  
Für die Auswertung wurden die Mittelwerte herangezogen.

Ergebnisse mit der Zelllinie 41M

5

Verbindung	IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	TGI	LC <sub>50</sub>
Oxaliplatin	4.3 ± 1.4	0.67 ± 0.04	5.5 ± 2.8	17.7 ± 0.7
[(trans-S,S-chxn)Pt(ox)]	3.2	1.11	4.4	19.8
[(trans-chxn)Pt(ox)]	4.2	0.99	5.0	33.1
[(4-Methyl-trans-chxn)Pt(ox)]	2.4 ± 0.5	0.91 ± 0.16	4.2 ± 2.6	17.9 ± 7.0
[(4-Ethyl-trans-chxn)Pt(ox)]	2.4 ± 1.4	0.70 ± 0.32	3.0 ± 0.4	15.1 ± 5.1

Fig. 1 zeigt eine schematische Darstellung der Ergebnisse in Abhängigkeit von der Konzentration und den lebenden Zellen (T/C) [%].

10

Ergebnisse mit der Zelllinie CH1

Substanz	IC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	TGI	LC <sub>50</sub>
Oxaliplatin	0.27 ± 0.22	0.42 ± 0.21	1.8 ± 0.4	3.6 ± 0.7
[(trans-S,S-chxn)Pt(ox)]	1.5	1.14	4.2	8.4
[(trans-chxn)Pt(ox)]	0.7	0.54	2.0	4.0
[(4-Methyl-trans-chxn)Pt(ox)]	0.34 ± 0.10	0.22 ± 0.03	0.93 ± 0.22	1.9 ± 0.4
[(4-Ethyl-trans-chxn)Pt(ox)]	0.30 ± 0.20	0.21 ± 0.14	0.98 ± 0.59	2.1 ± 1.1

Fig. 2 zeigt eine schematische Darstellung der Ergebnisse in Abhängigkeit von der Konzentration und den lebenden Zellen (T/C) [%].

15

Ergebnisse mit der Zelllinie SW480

Substanz	IC50	GI50	TGI	LC50
Oxaliplatin	0.67 ± 0.28	0.17 ± 0.07	16.2 ± 2.7	230 ± 23
[(trans-S,S-chxn)Pt(ox)]	4.2	2.2	47.8	70.4
[(trans-chxn)Pt(ox)]	1.6	0.8	21.8	104.6
[(4-Methyl-trans-chxn)Pt(ox)]	0.65 ± 0.07	0.31 ± 0.11	9.0 ± 2.9	73.3 ± 48.9
[(4-Ethyl-trans-chxn)Pt(ox)]	0.61 ± 0.42	0.30 ± 0.23	9.1 ± 5.3	21.0 ± 5.0

Fig. 3 zeigt eine schematische Darstellung der Ergebnisse in Abhängigkeit von der Konzentration und den lebenden Zellen (T/C) [%].

Wie den vorstehenden Ergebnissen zu entnehmen ist, im Vergleich zu Oxaliplatin, die Zytotoxizität die isomeren Gemische der Verbindungen nach Beispiel 1 und 2 vergleichbar oder besser. Das ist insbesondere überraschend, da isomere Gemische in der Regel eine geringere Zytotoxizität haben, als reine trans-R,R-Cyclohexan-1,2-diamin-platinum Verbindungen.

In-vivo-Versuche

Durchgeführte Efficacystudien zeigen eine deutlich geringere Toxizität der neuen Derivate gegenüber Oxaliplatin selbst. Verwendung von Oxaliplatin in der höchsten Dosierung führt bis zum Tag 14 zum Sterben aller Tiere der Versuchsgruppe, wohingegen in den Gruppen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen (4-Methyl-trans-chxn)Pt(ox) und (4-Ethyl-trans-chxn)Pt(ox) verabreicht bekommen haben, auch in der höchsten Dosierungsstufe 4/6 Tiere ((4-Methyl-trans-chxn)Pt(ox)) bzw. 6/6 Tiere ((4-Ethyl-trans-chxn)Pt(ox)) am Tag 14 noch leben.

Schedule: Qd × 5

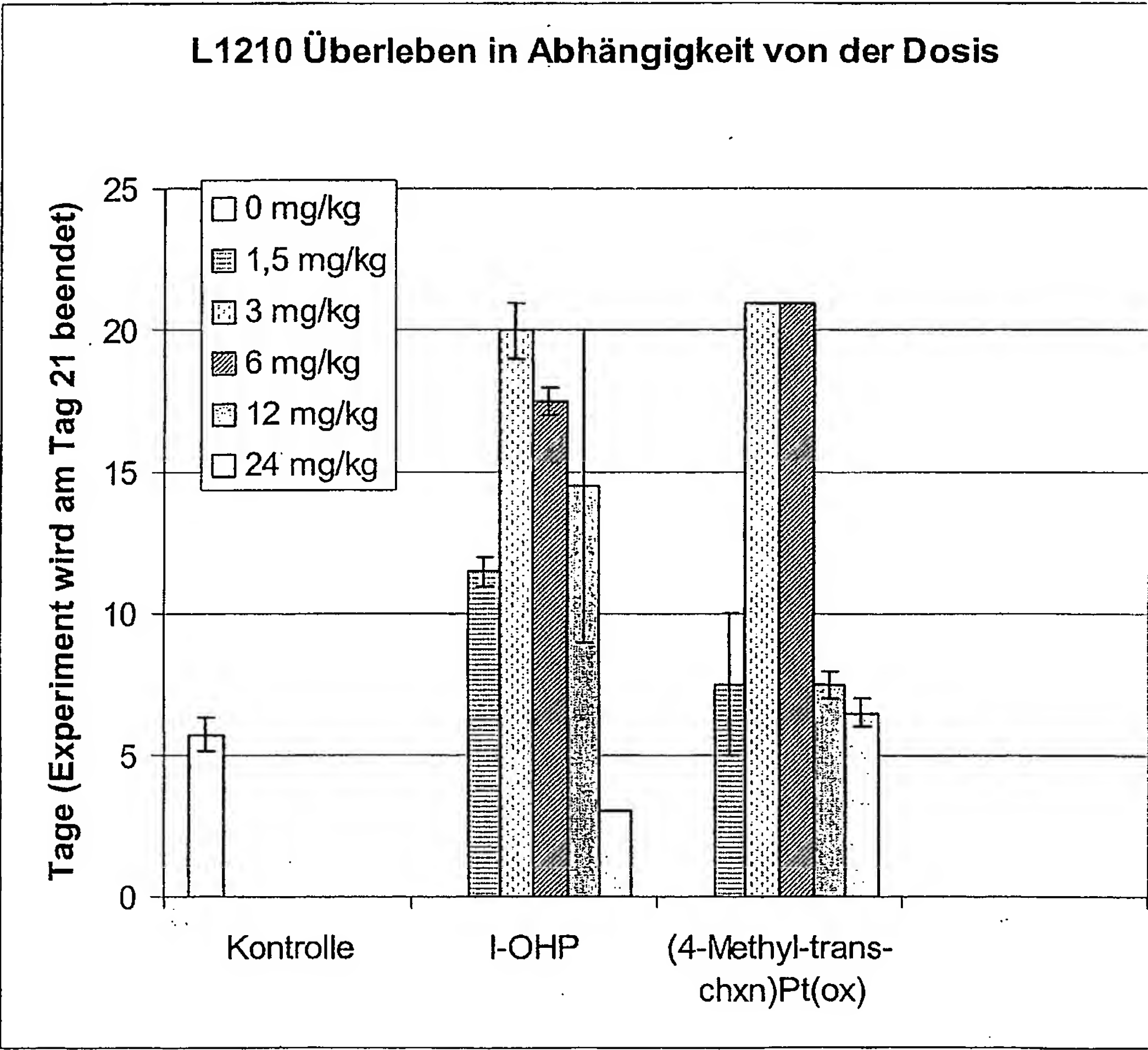
Weibliche, tumortragende B6D2F1-Maus, Tag 14 ab Tumortransplantation

Substanz	Dosis mg/kg	Überlebende/ Gesamtzahl
(4-Methyl-trans-chxn)Pt(ox)	1.30	6/6
	2.60	5/6
	5.20	4/6
(4-Ethyl-trans-chxn)Pt(ox)	1.34	5/6
	2.68	6/6
	5.35	6/6
Oxaliplatin	1.25	5/6
	2.50	6/6
	5.00	0/6

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen im i. m. transplantierten murinen Lewis Lungenkarzinom war trotz der signifikant besseren Verträglichkeit vergleichbar der Wirkung von Oxaliplatin.

L1210 Leukämie in der Maus

In diesem Experiment zeigte die neue Verbindung (4-Methyl-trans-chxn)Pt(ox) in der Mäuseleukämie sowohl eine bessere Verträglichkeit bei hoher Dosis (24 mg/kg) als auch eine bessere Wirksamkeit im Bereich von 3 mg/kg und 6 mg/kg (alle Tiere überlebten das Experiment bis zum Ende), wohingegen in der mit I-OHP behandelten Gruppe schon Todesfälle auftraten.



10

Fig. 4 Resultate der Wirksamkeit von (4-Methyl-trans-chxn)Pt(ox) im Vergleich zu I-OHP in der Leukämie L1210 in der Maus

## MTD-Studie:

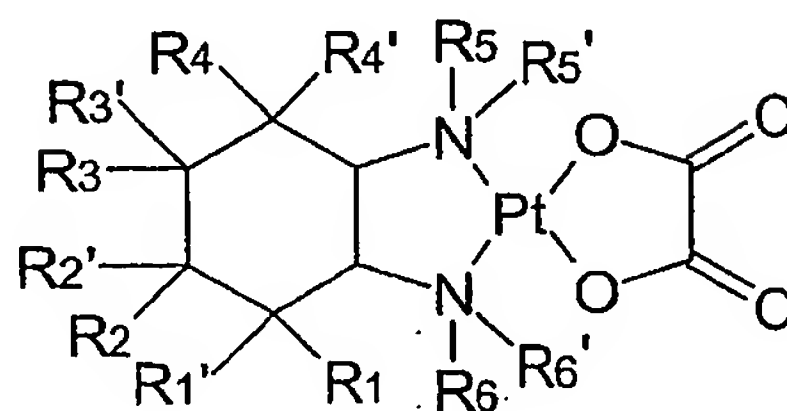
In dieser Studie am tumorfreien Tier zeigen die beiden neuen Derivate (4-Methyl-trans-chxn)Pt(ox) und (4-Ethyl-trans-chxn)Pt(ox) eine deutlich bessere  
5 Verträglichkeit als sie für Oxaliplatin gefunden werden kann (MTD in beiden Fällen 10 mg/kg Qd x 5, Gewichtsverlust 5 % am Tag 5, zum Vergleich: Oxaliplatin MTD = 5 mg/kg bei gleichem Schedule).

Somit ist eine bessere Verträglichkeit der neuen erfindungsgemäßen Derivate gegenüber dem etablierten Oxaliplatin im Tierversuch nachweisbar.

# Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5



(I)

- wobei die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, unsubstituierten oder substituierten verzweigten oder unverzweigten Alkyl-, unsubstituierten oder substituierten verzweigten oder unverzweigten Alkenyl-, unsubstituierten oder substituierten Cycloalkyl-, unsubstituierten oder substituierten Cycloalkenyl-, unsubstituierten oder substituierten Aryl- und unsubstituierten oder substituierten Alkylarylresten,

- die Substituenten  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$ , und  $R^{6'}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, unsubstituierten oder substituierten verzweigten oder unverzweigten Alkyl-, und unsubstituierten oder substituierten verzweigten oder unverzweigten Alkenylresten, und

- wobei gegebenenfalls jeweils wenigstens zwei der Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  miteinander wenigstens einen unsubstituierten oder substituierten Alkyl-, unsubstituierten oder substituierten Alkenylrest oder einen unsubstituierten oder substituierten aromatischen Ring bilden können, und

- wobei gegebenenfalls wenigstens eines der die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  tragenden Kohlenstoffatome des Cyclohexanrings durch ein Heteroatom ersetzt ist, und

30

falls das Heteroatom Sauerstoff ist, die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und/oder  $R^{4'}$  zusätzlich Hydroxyreste sein können, und

5 pharmazeutisch verträglich Salze davon,

mit der Maßgabe, dass

mindestens ein Substituent  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4'}$  ungleich Wasserstoff  
10 ist und die Substituenten  $R^1$  oder  $R^{1'}$  und  $R^4$  oder  $R^{4'}$  miteinander keinen unsubstituierten  $C_{1-2}$ -Alkylrest bilden.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe,  
15 bestehend aus Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{15}$ -Alkyl-,  $C_2$ - $C_{15}$ -Alkenyl-,  $C_3$ - $C_{15}$ -Cycloalkyl-,  $C_3$ - $C_{15}$ -Cycloalkenyl-,  $C_6$ - $C_{14}$ -Aryl- und  $C_1$ - $C_{15}$ -Alkyl- $C_6$ - $C_{14}$ -Arylresten.

3. Verbindungen nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  ausgewählt sind aus der Gruppe,  
20 bestehend aus Wasserstoff,  $C_{1-10}$ -Alkyl-,  $C_{3-10}$ -Cycloalkyl- und  $C_6$ - $C_{14}$ -Arylresten.

4. Verbindungen nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  gleich Wasserstoff sind und einer der Substituenten  $R^2$  oder  $R^{2'}$  ein  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest oder ein  $C_6$ - $C_{14}$ -Arylrest und der  
25 andere ein Wasserstoffatom ist.

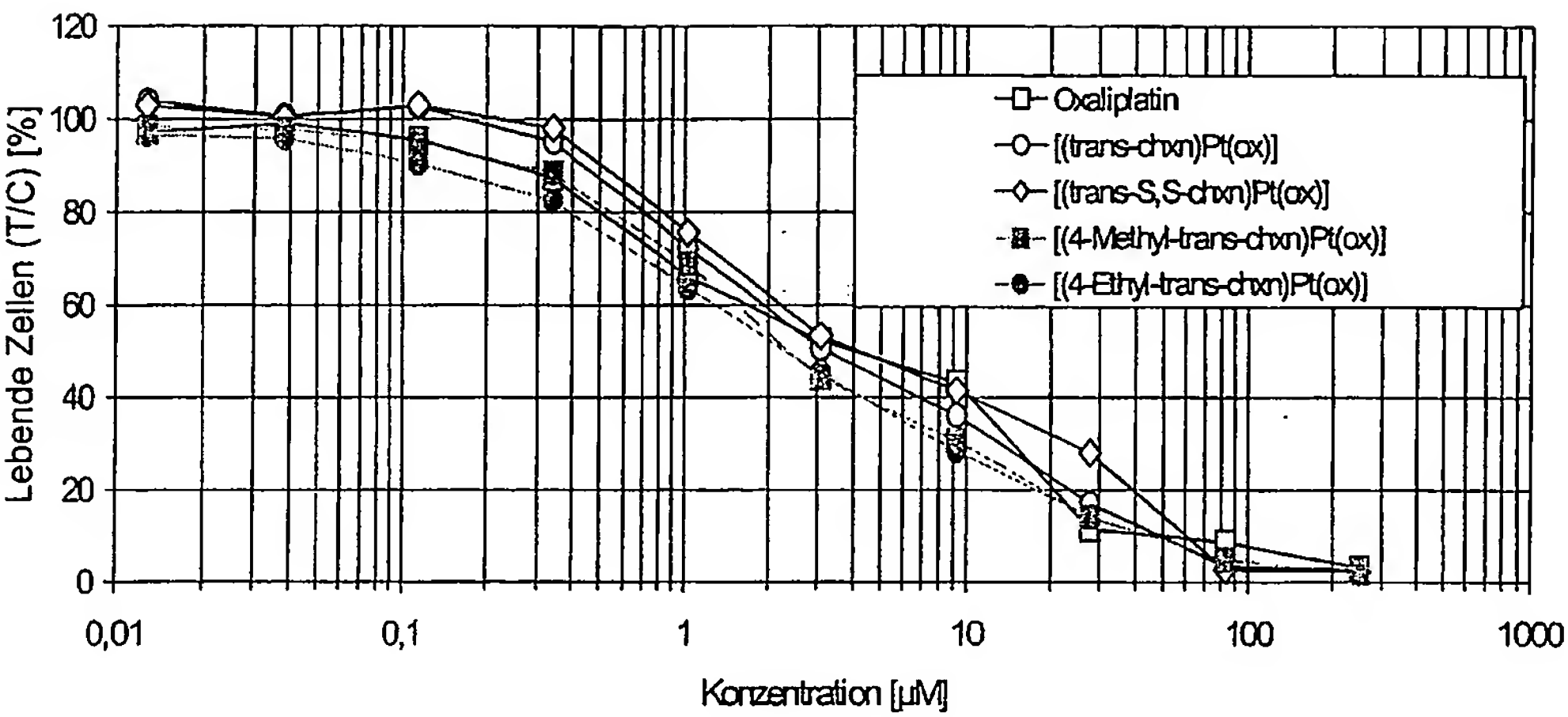
5. Verbindungen nach Anspruch 4, wobei die Substituenten  $R^2$  oder  $R^{2'}$  Methyl-, Ethyl-, Propyl, t-Butyl oder Phenylreste sind.

30 6. Verbindungen nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei die Substituenten  $R^5$ ,  $R^{5'}$ ,  $R^6$  und  $R^{6'}$  Wasserstoff sind und gegebenenfalls wenigstens eines der die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  tragenden Kohlenstoffatome des Cyclohexanrings durch ein Heteroatom ersetzt ist, und



- falls das Heteroatom Sauerstoff ist, die Substituenten  $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^2$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^{3'}$ ,  $R^4$ , und  $R^{4'}$  unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, unsubstituierten oder substituierten Alkyl-, unsubstituierten oder substituierten Alkenyl-, unsubstituierten oder substituierten Cycloalkyl-, unsubstituierten oder substituierten Cycloalkenyl-, unsubstituierten oder substituierten Aryl- und unsubstituierten oder substituierten Alkylarylresten.
- 5
7. Verbindung nach einem der vorstehenden Ansprüche als therapeutisches oder prophylaktisches Mittel.
- 10
8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Bekämpfung und/oder Prophylaxe von Tumorerkrankungen.
- 15
9. Arzneimittel, eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 umfassend.
10. Verfahren zur therapeutischen und/oder prophylaktischen Behandlung eines Säugetiers, das einer Behandlung bedarf, durch Verabreichen einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung von Krankheiten.
- 20

5

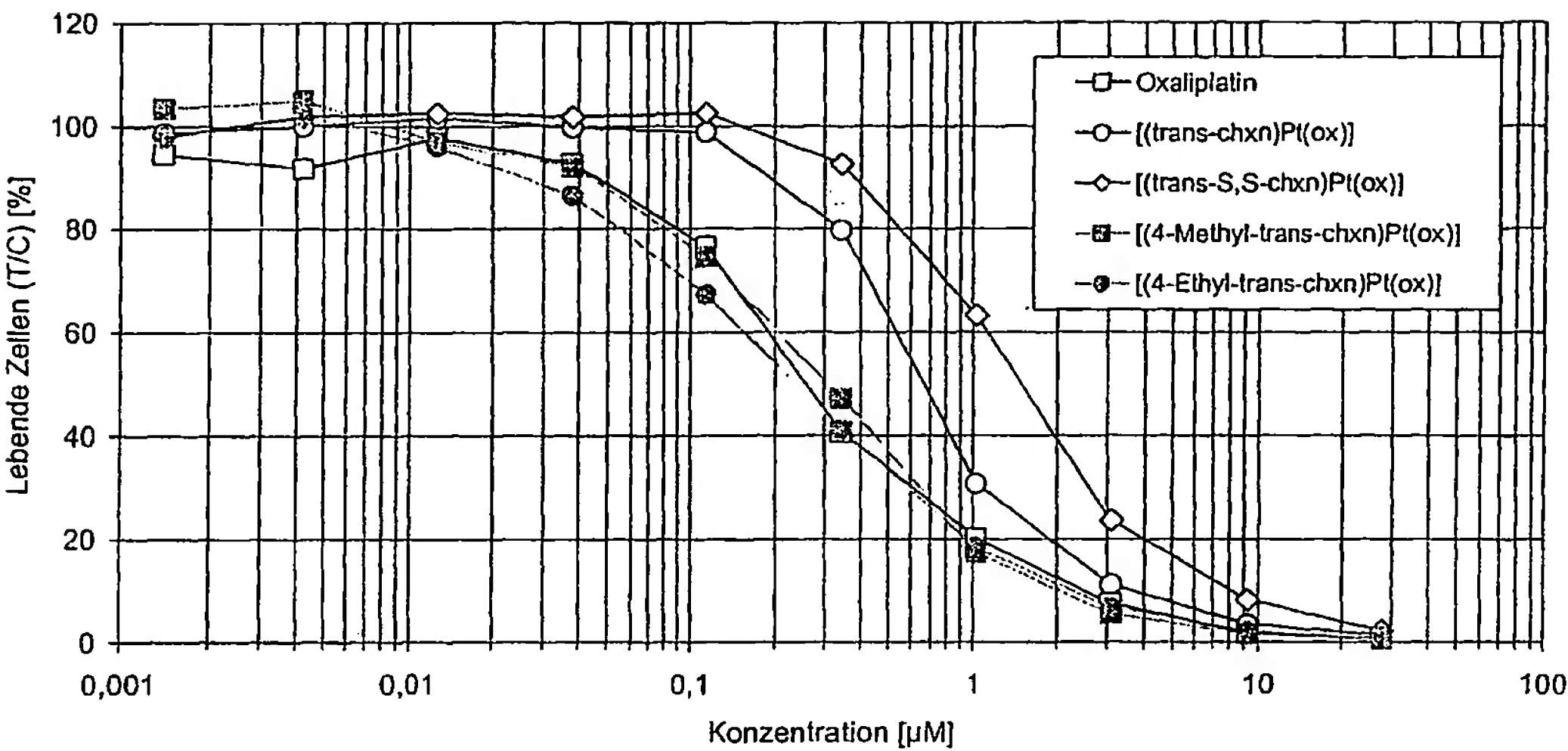


10

15

Fig. 1/3

5

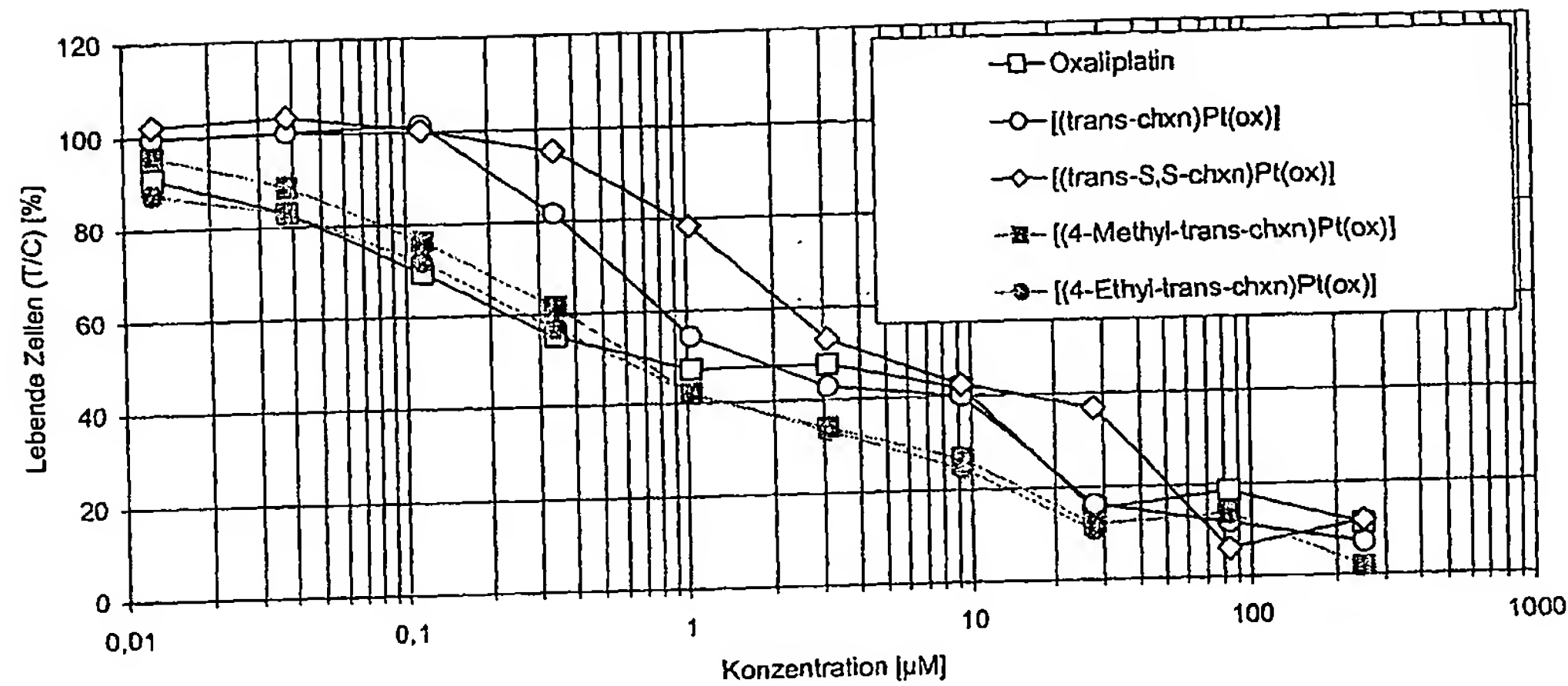


10

15

Fig. 2/3

5



10

15

Fig. 3/3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/06323

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F15/00 A61K31/28 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 310 260 A (AJINOMOTO KK) 5 April 1989 (1989-04-05) examples 1,4	1-10
Y	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 194 (C-358), 8 July 1986 (1986-07-08) & JP 61 037794 A (MITSUI PETROCHEM IND LTD;OTHERS: 01), 22 February 1986 (1986-02-22) cited in the application abstract	1-10
A	--- EP 0 801 070 A (TANAKA PRECIOUS METAL IND) 15 October 1997 (1997-10-15) claim 1 --- -/-	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2003

Date of mailing of the international search report

16/09/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06323

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 464 210 A (TSUMURA & CO) 8 January 1992 (1992-01-08) claims 1-3 ---	1-10
A	US 4 359 425 A (TOTANI TETSUSHI ET AL) 16 November 1982 (1982-11-16) cited in the application example 7 ---	1-10
A	US 4 291 027 A (HOESCHEL JAMES D ET AL) 22 September 1981 (1981-09-22) cited in the application claim 1 ---	1-10
A	US 4 670 458 A (BITHA PANAYOTA ET AL) 2 June 1987 (1987-06-02) cited in the application claim 1 -----	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/06323

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although Claim 10 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound.
2. ☐  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06323

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0310260	A	05-04-1989	JP 1156990 A EP 0310260 A2 US 5041579 A	20-06-1989 05-04-1989 20-08-1991
JP 61037794	A	22-02-1986	NONE	
EP 0801070	A	15-10-1997	JP 9278785 A JP 3154399 B2 JP 10017587 A CN 1422860 A CN 1150587 A , B DE 69627472 D1 DK 801070 T3 EP 1308453 A2 EP 1308454 A2 EP 0801070 A2 EP 0881226 A1 WO 9801454 A1 US 5959133 A	28-10-1997 09-04-2001 20-01-1998 11-06-2003 28-05-1997 22-05-2003 19-05-2003 07-05-2003 07-05-2003 15-10-1997 02-12-1998 15-01-1998 28-09-1999
EP 0464210	A	08-01-1992	EP 0464210 A1 WO 9109042 A1 US 5214174 A	08-01-1992 27-06-1991 25-05-1993
US 4359425	A	16-11-1982	JP 56154493 A DE 3117216 A1 FR 2481696 A1 GB 2074567 A	30-11-1981 04-03-1982 06-11-1981 04-11-1981
US 4291027	A	22-09-1981	US 4234500 A AU 530324 B2 AU 5625680 A CA 1140142 A1 DE 3008662 A1 FR 2450839 A1 GB 2043642 A , B IT 1144081 B JP 1586700 C JP 2012956 B JP 55120594 A	18-11-1980 14-07-1983 11-09-1980 25-01-1983 11-09-1980 03-10-1980 08-10-1980 29-10-1986 19-11-1990 30-03-1990 17-09-1980
US 4670458	A	02-06-1987	AT 60574 T CA 1271774 A1 DE 3767728 D1 EP 0232785 A1 ES 2031837 T3 GR 3001579 T3 JP 62246543 A	15-02-1991 17-07-1990 07-03-1991 19-08-1987 01-01-1993 23-11-1992 27-10-1987



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06323

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07F15/00 A61K31/28 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07F A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 310 260 A (AJINOMOTO KK) 5. April 1989 (1989-04-05) Beispiele 1,4	1-10
Y	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 194 (C-358), 8. Juli 1986 (1986-07-08) & JP 61 037794 A (MITSUI PETROCHEM IND LTD; OTHERS: 01), 22. Februar 1986 (1986-02-22) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1-10
A	--- EP 0 801 070 A (TANAKA PRECIOUS METAL IND) 15. Oktober 1997 (1997-10-15) Anspruch 1	1-10
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&amp;\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. August 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bakboord, J

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06323

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 464 210 A (TSUMURA & CO) 8. Januar 1992 (1992-01-08) Ansprüche 1-3 ----	1-10
A	US 4 359 425 A (TOTANI TETSUSHI ET AL) 16. November 1982 (1982-11-16) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 7 ----	1-10
A	US 4 291 027 A (HOESCHEL JAMES D ET AL) 22. September 1981 (1981-09-22) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 ----	1-10
A	US 4 670 458 A (BITHA PANAYOTA ET AL) 2. Juni 1987 (1987-06-02) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1 -----	1-10

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/06323

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
  
Obwohl die Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06323

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0310260	A	05-04-1989	JP 1156990 A	20-06-1989
			EP 0310260 A2	05-04-1989
			US 5041579 A	20-08-1991
JP 61037794	A	22-02-1986	KEINE	
EP 0801070	A	15-10-1997	JP 9278785 A	28-10-1997
			JP 3154399 B2	09-04-2001
			JP 10017587 A	20-01-1998
			CN 1422860 A	11-06-2003
			CN 1150587 A ,B	28-05-1997
			DE 69627472 D1	22-05-2003
			DK 801070 T3	19-05-2003
			EP 1308453 A2	07-05-2003
			EP 1308454 A2	07-05-2003
			EP 0801070 A2	15-10-1997
			EP 0881226 A1	02-12-1998
			WO 9801454 A1	15-01-1998
			US 5959133 A	28-09-1999
EP 0464210	A	08-01-1992	EP 0464210 A1	08-01-1992
			WO 9109042 A1	27-06-1991
			US 5214174 A	25-05-1993
US 4359425	A	16-11-1982	JP 56154493 A	30-11-1981
			DE 3117216 A1	04-03-1982
			FR 2481696 A1	06-11-1981
			GB 2074567 A	04-11-1981
US 4291027	A	22-09-1981	US 4234500 A	18-11-1980
			AU 530324 B2	14-07-1983
			AU 5625680 A	11-09-1980
			CA 1140142 A1	25-01-1983
			DE 3008662 A1	11-09-1980
			FR 2450839 A1	03-10-1980
			GB 2043642 A ,B	08-10-1980
			IT 1144081 B	29-10-1986
			JP 1586700 C	19-11-1990
			JP 2012956 B	30-03-1990
			JP 55120594 A	17-09-1980
US 4670458	A	02-06-1987	AT 60574 T	15-02-1991
			CA 1271774 A1	17-07-1990
			DE 3767728 D1	07-03-1991
			EP 0232785 A1	19-08-1987
			ES 2031837 T3	01-01-1993
			GR 3001579 T3	23-11-1992
			JP 62246543 A	27-10-1987